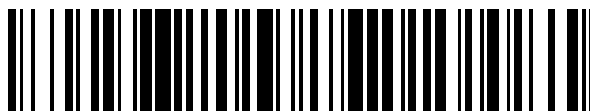


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 079**

51 Int. Cl.:

C07H 15/26 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2013** **PCT/EP2013/069185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014** **WO14044645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2013** **E 13776739 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2897970**

54 Título: **Derivados de macrólidos, su preparación y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

18.09.2012 FR 1258744

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2017

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

BAURIN, NICOLAS;
BENEDETTI, YANNICK;
BOULEY, EMMANUEL y
ZHANG, JIDONG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 598 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de macrólidos, su preparación y su uso terapéutico

La presente invención se refiere a derivados de macrólidos, y a su preparación y uso terapéutico. Los compuestos según la presente invención tienen una actividad antimicrobiana sustancial, principalmente sobre microorganismos gram-positivos, y también sobre micobacterias, en especial en el tratamiento de la tuberculosis.

Debido a la aparición de resistencias, es necesario el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos para poder matar o evitar el crecimiento de micobacterias, en especial aquellas que inducen la tuberculosis.

La tuberculosis es una enfermedad que, en la actualidad, sigue siendo una amenaza mundial para la salud. A nivel global, una tercera parte de la población humana está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. A pesar del hecho de que existen tratamientos y de que la enfermedad es curable, la tuberculosis ha matado a aproximadamente 1,82 millones de personas en 2008, y su incidencia global aumenta en 1% anual, con un cálculo en 2008 de 9,4 millones de nuevos casos anuales de enfermedad declarada. Añadido a esto están las dificultades de prescripción correcta y de adhesión a los protocolos de tratamiento, y también el surgimiento de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*. Las interacciones entre fármacos también interfieren con el tratamiento óptimo del SIDA y la tuberculosis en el caso de pacientes coinfectados.

Los protocolos de tratamiento habituales para combatir a las cepas sensibles de *M. tuberculosis* se basan principalmente en una combinación de tres o, con más frecuencia, cuatro moléculas: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB). Estos fármacos constituyen el tratamiento de “primera línea”.

En décadas recientes, la tuberculosis se ha hecho resistente a cada una de estas moléculas. Las cepas que son resistentes al menos a la isoniazida y a la rifampicina se denominan “multirresistentes” (MDR-TB). En fechas recientes han aparecido nuevas cepas que son resistentes a un mayor número de moléculas: las que son resistentes a isoniazida, a rifampicina, a fluoroquinolonas y al menos a un fármaco de segunda línea inyectable se definen como “ultrarresistentes” (XDR-TB).

Según un cálculo realizado por la OMS en 2009, existían 0,5 millones de casos de MDR-TB en 2007. Otras evaluaciones indican una incidencia relativa de aproximadamente 11% de cepas multirresistentes entre todos los nuevos casos de tuberculosis.

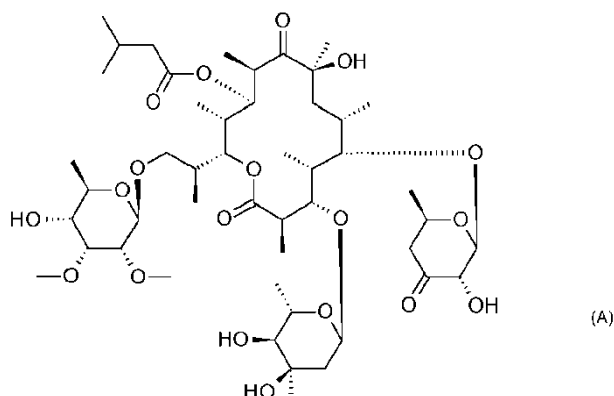
Otro inconveniente terapéutico en el tratamiento de la tuberculosis es la interacción de la rifampicina con los tratamientos para combatir el HIV (virus de la inmunodeficiencia humana), que representa un obstáculo para el tratamiento de pacientes coinfectados con tuberculosis y HIV. Las actuales recomendaciones terapéuticas anti-HIV prefieren, como tratamiento de primera línea, una terapia triple antirretroviral que combina un inhibidor de proteasas (PI) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (NNRTI) con dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTI). PI y NNRTI son metabolizados por CYP3A4. Se han demostrado interacciones metabólicas entre los antirretrovirales (ATRV) y ciertos fármacos combinados. Así, la rifampicina, que es un poderoso inductor de CYP3A4 intestinal y hepática, reduce las concentraciones de ATRV.

Existe una necesidad urgente de desarrollar mejores terapias para combatir la tuberculosis. Estos nuevos tratamientos antituberculosis deberían ser capaces de satisfacer uno o más de los siguientes criterios:

- acortar el tiempo de tratamiento para mejorar la adhesión a los protocolos de tratamiento y reducir la aparición de bacterias resistentes,
- ser bien tolerados, actuando a través de nuevos mecanismos de acción y, así, siendo eficaces contra cepas multirresistentes y/o ultrarresistentes,
- ser activos contra la tuberculosis,
- tener un tiempo de tratamiento de la tuberculosis latente (primoinfección asintomática) más corto, para tratar el problema del reservorio biológico de *M. tuberculosis*.

El documento FR 2 126 108 y Arnoux et al. (Journal of the American Chemical Society 102(10), 1980, 3605) describen la secuanamicina (A), que tiene la siguiente fórmula:

3-metilbutanoato de (3S,4S,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(4,5-dihidroxi-4,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]-7-hidroxi-2-{1-[(5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]propan-2-il}-10-[(3-hidroxi-6-metil-4-oxotetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclotetradecan-4-ilo).



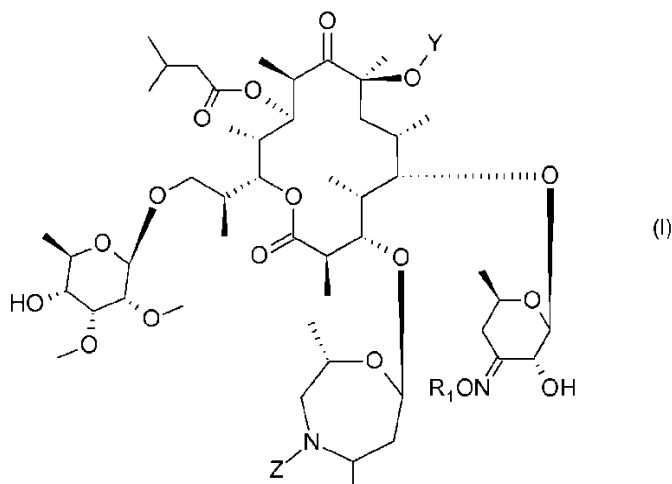
Este compuesto se describe en estas referencias como un agente antimicrobiano y que, en especial, permite el tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo, este compuesto también puede mostrar inestabilidad, en particular en un medio acuoso ácido o básico, y/o también puede mostrar inestabilidad metabólica, lo cual hace difícil utilizarlo como fármaco.

Por tanto, es necesario desarrollar compuestos con propiedades farmacocinéticas mejores y/o más activas, para permitir su uso como medicamentos.

Un objeto de la presente invención son en particular derivados de macrólidos que tienen una acción bacteriostática y/o bactericida, principalmente sobre microorganismos grampositivos, y también sobre micobacterias, en especial contra cepas de *Mycobacterium* o *Corynebacterium* sensibles que son resistentes a antibióticos de primera línea, y su preparación y usos terapéuticos.

[COMPUESTOS]

La presente invención se refiere a compuestos que corresponden a la fórmula (I):



en la que:

- Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$ o un grupo $-(C=O)-O-R_{18}$;
- Z representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo -alquilo de C_{1-6} , el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R_4 ,
 - un grupo -cicloalquilo de C_{3-7} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NH-(C=O)-R_{19}$ o con un grupo $-NH-SO_2-R_{20}$,
 - un grupo -heterocicloalquilo de C_{3-6} ,
 - un grupo $-NH-(C=O)-R_5$;

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo –alquenilo de C₂₋₆, un grupo –alquinilo de C₂₋₆ o un grupo –alquilo de C₁₋₆, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄ o con un grupo heteroarilo el cual está no sustituido o sustituido con un grupo 3-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilmetilo;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo –alquilo de C₁₋₆;
- 5 - R₃ representa:
 - un grupo –cicloalquilo de C₃₋₇, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo –alquilo de C₁₋₃ sustituido con un grupo -NH-SO₂-R₂₁,
 - un grupo heteroarilo,
 - 10 • un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de:
 - un grupo -NH-R₆,
 - un grupo -NH-SO₂-R₇,
 - un grupo -NH-(C=O)-R₈,
 - 15 • un grupo –cicloalquilo de C₃₋₇, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₆,
 - un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₆,
 - un grupo arilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente de un átomo de halógeno y un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄,
 - 20 • un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo –alquilo de C₁₋₃, un grupo –alcoxi de C₁₋₄, un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄ o un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₆,
 - o alternativamente con uno o más grupos –alcoxi de C₁₋₄;
- o alternativamente, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₆ escogido de: aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina o piperazina; estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con un grupo heteroarilo, estando dicho grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄;
- 25 - R₄ representa independientemente un grupo escogido de:
 - un grupo hidroxilo,
 - un deuterio,
 - un átomo de halógeno,
 - 30 • un grupo –cicloalquilo de C₃₋₇,
 - un grupo arilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos -R_q,
 - un grupo heteroarilo,
 - un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₆,
 - un grupo –alcoxi de C₁₋₄,
 - 35 • un grupo -(C=O)-NH-R₁₀,
 - un grupo -NH-R₁₁,
 - un grupo -NH-(C=O)-R₁₂,
 - o un grupo -NH(SO₂)-R₁₃;
- R₅ representa un grupo heteroarilo;
- 40 - R₆ representa un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- R_7 representa un grupo –fluoroalquilo de C_{1-4} , un grupo arilo o un grupo heteroarilo, estando dichos grupos arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos R_1 ;
- R_8 representa un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R_2 ;
- 5 - R_9 representa un átomo de halógeno, un grupo –alcoxi de C_{1-4} , un grupo formilo (CHO) o un grupo –alquilo de C_{1-4} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo hidroxilo;
- R_{10} representa un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo –alquilo de C_{1-3} ;
- R_{11} representa:
 - un grupo –heterocicloalquilo de C_{3-10} , el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos óxido,
- 10 • un grupo heteroarilo o un grupo aril-alquilo de C_{1-4} , estando dichos grupos heteroarilo o arilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos independientemente escogidos de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo –alquilo de C_{1-3} ;
- R_{12} representa:
 - un grupo –alcoxi de C_{1-4} ,
- 15 • un grupo –alquilo de C_{1-4} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NR_{14}R_{15}$ o con un grupo heteroarilo, estando dicho grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con un grupo –alquilo de C_{1-3} ,
- un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos de un grupo hidroxilo y un grupo –alquilo de C_{1-3} ;
- R_{13} representa:
- 20 • un grupo –alquilo de C_{1-4}
- un grupo –fluoroalquilo de C_{1-4} ,
- un grupo arilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo nitro,
- o un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NR_{16}R_{17}$;
- R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} representan cada uno independientemente:
- 25 • un átomo de hidrógeno,
- o un grupo –alquilo de C_{1-4} ;
- R_{18} representa un grupo –alquilo de C_{1-4} o un grupo bencilo;
- R_{19} representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;
- R_{20} representa un grupo –alquilo de C_{1-4} o un grupo arilo;
- 30 - R_{21} representa un grupo arilo;
- $R_{1'}$ representa:
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo –alcoxi de C_{1-4} ,
 - un grupo –fluoroalquilo de C_{1-4} ,
- 35 • un grupo $-OCF_3$,
- un grupo nitro,
- un grupo $-NH_2$,
- un grupo $-NHCH_3$;
- $R_{2'}$ representa:
- 40 • un grupo hidroxilo,

- un grupo –alquilo de C₁₋₆.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender uno o más carbonos asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros y también sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en la forma de bases o de sales de adición de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan, de modo ventajoso, con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos, por ejemplo para purificar o aislar los compuestos de fórmula general (I), también forman parte de la invención.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención también comprenden los compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno, carbono o halógeno, en especial átomos de cloro o flúor, han sido reemplazados por sus isótopos radiactivos, por ejemplo el deuterio o el tritio reemplazan al hidrógeno, o el carbono-14 reemplaza al carbono-12. Estos compuestos marcados son útiles en estudios de investigación, del metabolismo o farmacocinéticos, y también en ensayos biológicos y farmacológicos como herramientas.

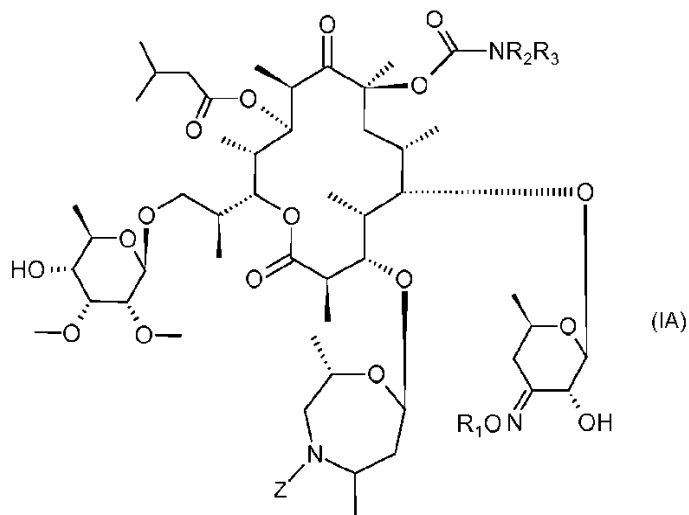
- 15 En el contexto de la presente invención:

- alquilo representa un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo de C₁₋₃ representa una cadena a base de carbono lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente un metilo, etilo, propilo o isopropilo. De manera similar, un grupo alquilo de C₁₋₄ representa una cadena a base de carbono lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo. De manera similar, un grupo alquilo de C₁₋₆ representa una cadena a base de carbono lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, hexilo o isohexilo.
- alqueno representa un grupo alifático a base de hidrocarburo lineal o ramificado que comprende al menos una insaturación en forma de un doble enlace, y que comprende de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos vinilo y alilo.
- alquino representa un grupo alifático a base de hidrocarburo lineal o ramificado que comprende al menos una insaturación en forma de un triple enlace, y que comprende de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos etinilo y 2-propinilo.
- cicloalquilo representa un grupo alifático cíclico saturado que comprende de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- halógeno representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- fluoroalquilo representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. Ejemplos de grupos fluoroalquilo que se pueden mencionar incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 1,1-difluoroetilo y 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propilo.
- heterocicloalquilo representa un anillo de 3 a 9 miembros saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, que incluye uno o más heteroátomos tal como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los átomos de azufre pueden estar en forma de sulfóxido o sulfona. A título de ejemplo, un heterocicloalquilo puede ser una pirrolidina, una morfolina, una piperazina, una diazetidina, una dihidropirrolidina, una piperidina, un azepano, una imidazolidina, una tiomorfolina, una tetrahidropirano, un tetrahidrotiofeno, un tetrahidrotiopirano, un diazepano o un azabicyclooctano, un tropano, un 3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexano, un tetrahidrofurano, un 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano o un 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno.
- arilo representa un sistema aromático monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono. Según una realización de la invención, el grupo arilo comprende 6 a 10 átomos de carbono. Cuando el sistema es policíclico, al menos uno de los anillos es aromático. Ejemplos de grupos arilo que se pueden mencionar incluyen fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, antraceno y azuleno.
- heteroarilo representa un sistema aromático de 5 a 14 miembros monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido. Según una realización de la invención, el heteroarilo tiene 5 a 10 miembros, y comprende uno o más heteroátomos tal como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando el sistema es policíclico, al menos uno de los anillos es aromático. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos que se pueden mencionar incluyen tiazol, tiadiazol, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, pirrol, pirazol, pirimidina, piridazina y pirazina. Ejemplos de heteroarilos policíclicos que se pueden mencionar

incluyen indol, benzofurano, bencimidazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, indazol, quinazolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidrobenzofurano, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinazolina, furo[3,2-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina o tetrahidroquinazolina.

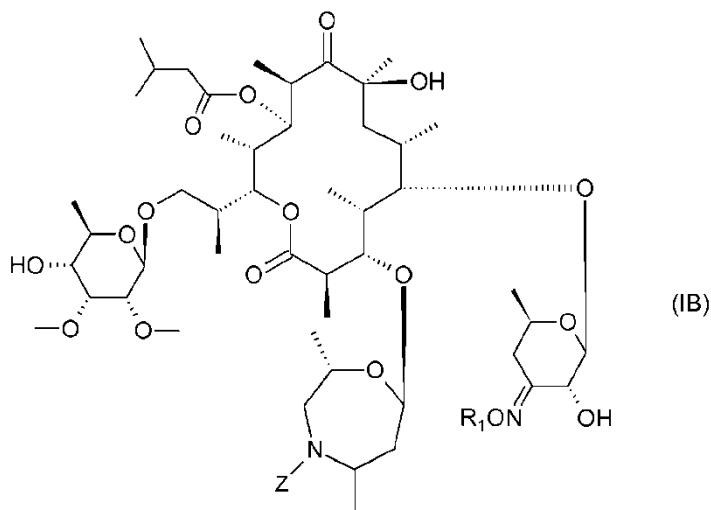
- 5 - alcoxi representa un grupo O-alquilo que contiene una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, que comprende 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi que se pueden mencionar incluyen metoxi y etoxi.

Según la presente invención, los compuestos distinguidos son los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$, de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I); en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

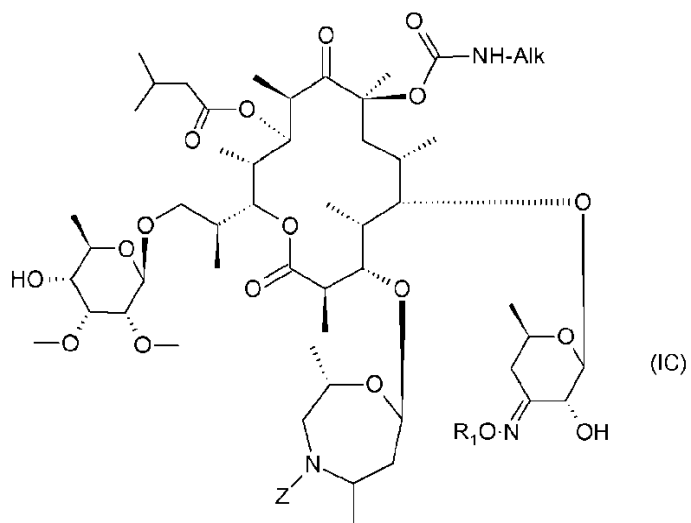
Según la presente invención, los compuestos distinguidos también son los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa un átomo de hidrógeno, de fórmula:



en la que R_1 y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

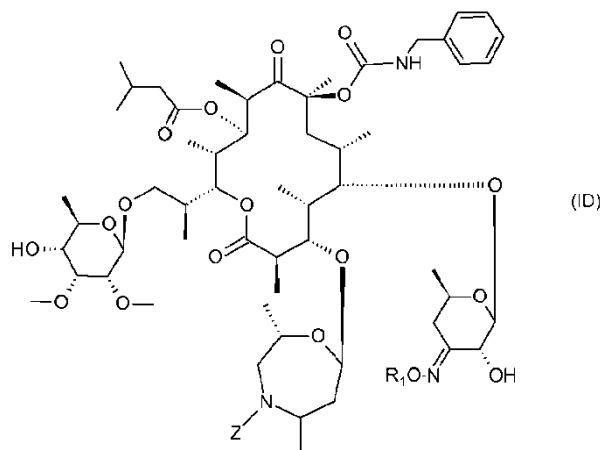
en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

Según una primera variante de la fórmula (IA), R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un alquilo de C_{1-6} lineal (Alk), que no está sustituido o está sustituido con un grupo según se define para los compuestos de fórmula (I), teniendo los compuestos la siguiente fórmula (IC):



en la que R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I); en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

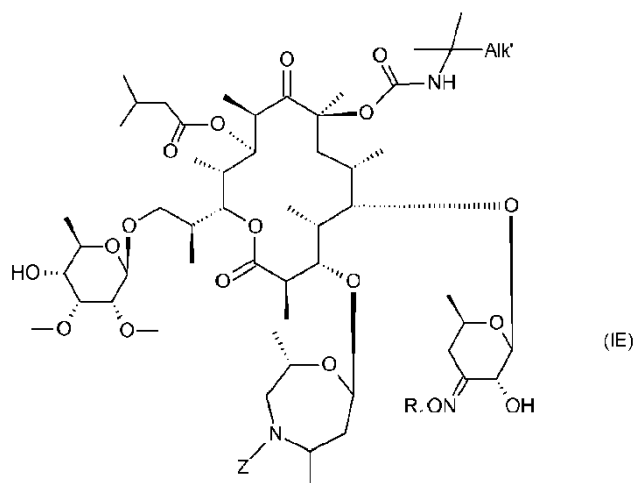
5 Dentro de los compuestos de fórmula (IC), los compuestos distinguidos son los compuestos de la siguiente fórmula (ID) en la que Alk representa un metilo sustituido con un grupo fenilo:



y R_1 y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

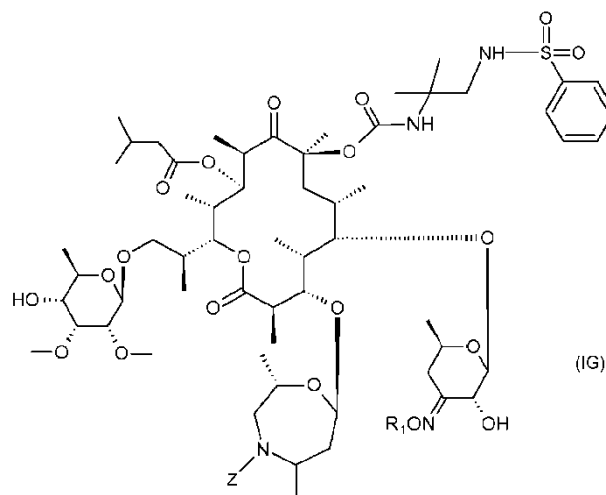
10 Según una segunda variante de la fórmula (IA), los compuestos distinguidos son los compuestos de la fórmula (IE) en la que R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un alquilo de C_{1-6} ramificado ($-C(CH_3)_2-Alk'$), que no está sustituido o está sustituido con un grupo según se define para los compuestos de fórmula (I):



y R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

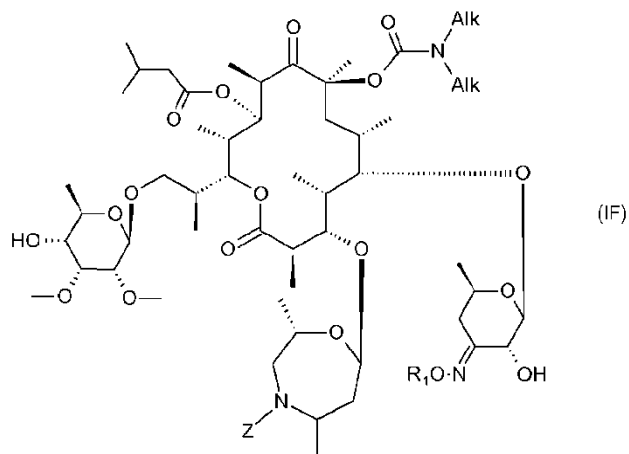
- 5 Dentro de los compuestos de fórmula (IE), los compuestos distinguidos son los compuestos de la siguiente fórmula (IG) en la que Alk' representa un grupo [(fenilsulfonil)amino]metilo:



y R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

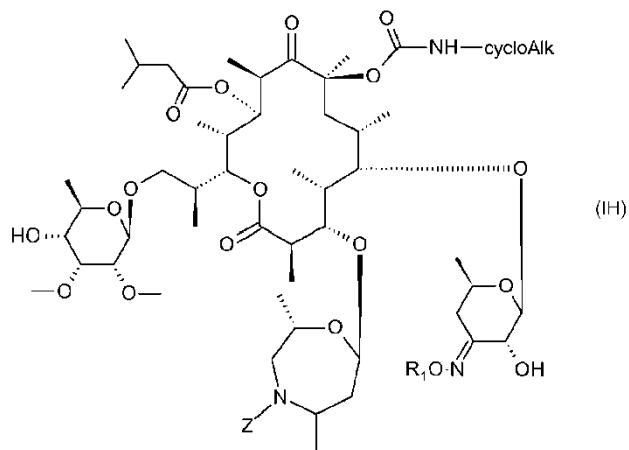
- 10 Según una tercera variante de la fórmula (IA), R_2 y R_3 representan un grupo -alquilo de C_{1-6} no sustituido (Alk), teniendo entonces los compuestos la siguiente fórmula (IF):



en la que R_1 y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

Según una cuarta variante de la fórmula (IA), R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo -cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido (cycloAlk), teniendo entonces los compuestos la siguiente fórmula (IH):

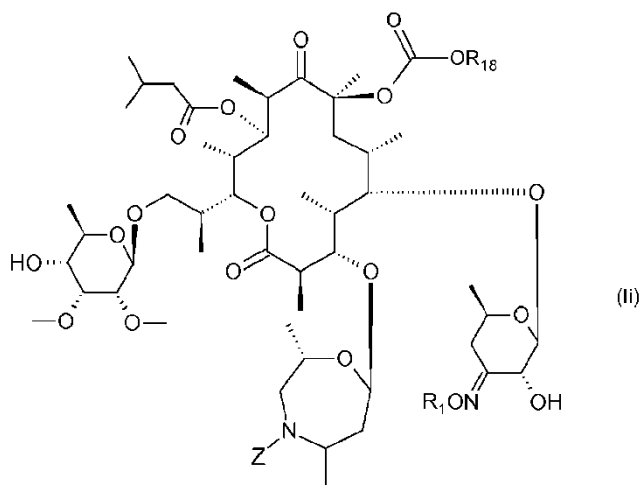


5

en la que R_1 y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

Según la presente invención, los compuestos distinguidos también son los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa un grupo $-(C=O)-OR_{18}$, de fórmula:



10

en la que R_1 , R_{18} y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

Según la presente invención, los compuestos distinguidos son los compuestos de fórmula (I) en la que:

- Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$ o un grupo $-(C=O)-OMe$;

15 - Z representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo -alquilo de C_{1-6} , el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R_4 ,
- un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo 3-(benzoilamino)ciclobutilo, un grupo 3-[(pirazin-2-ilcarbonyl)amino]ciclobutilo, un grupo 3-[(metilsulfonyl)amino]ciclobutilo, un grupo 3-[(fenilsulfonyl)amino]ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo,
- un grupo tetrahidro-2H-pirano,

20

- un grupo -NH-(C=O)-R₅;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo metilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo 1,2,3-triazol sustituido con un grupo 3-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilmetilo;
- 5 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R₃ representa:
 - un grupo ciclohexilo, un grupo 1-{{(fenilsulfonil)amino}metil}ciclohexilo o un grupo 1-{{(fenilsulfonil)amino}metil}ciclopentilo,
 - un grupo 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo,
 - 10 • o un grupo alquilo de C₁₋₄ lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo escogido de:
 - -NH-R₆,
 - -NH-SO₂-R₇,
 - -NH-(C=O)-R₈,
 - 15 • un grupo 1-morfolin-4-ilciclopentilo,
 - un grupo tetrahydro-2H-piraniilo, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo morfolin-4-ilo,
 - un grupo fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente de un átomo de cloro y un grupo -CF₃,
 - 20 • un grupo 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, un grupo 4-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-ilo, un grupo 6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilo, un grupo piridinilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo -CF₃ o con un grupo morfolin-4-ilo,
 - o alternativamente con uno o más grupos metoxi;
 - o alternativamente, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo – heterocicloalquilo de C₃₋₆ seleccionado de: azetidina, morfolina, 4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
 - 25 - R₄ representa independientemente un grupo escogido de:
 - un grupo hidroxilo,
 - un deuterio,
 - un átomo de flúor,
 - un grupo ciclopropilo,
 - 30 • un grupo fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente de un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo -CH₂OH y un grupo -CHO,
 - un grupo piridilo,
 - un grupo morfolinilo, un grupo tetrahydro-2H-piraniilo,
 - un grupo metoxi,
 - 35 • un grupo -(C=O)-NH-R₁₀,
 - un grupo -NH-R₁₁,
 - un grupo -NH-(C=O)-R₁₂,
 - o un grupo -NH(SO₂)-R₁₃;
 - R₅ representa un grupo piridilo;
 - 40 - R₆ representa un grupo quinolilo, estando dicho grupo quinolilo no sustituido o sustituido con un átomo de cloro;

- R_7 representa un grupo $-CF_3$, un grupo fenilo, piridilo, pirazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o indolilo, estando dichos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o indolilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos R_1 ;
 - 5 - R_8 representa un grupo pirazinilo, estando dicho grupo pirazinilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos R_2 ;
 - R_{10} representa un grupo 1,8-naftiridinilo sustituido con un grupo metilo;
 - R_{11} representa un grupo tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, quinolilo, piridilo o bencilo, estando dichos grupos quinolilo, piridilo o bencilo no sustituidos o sustituidos con un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo nitro o un grupo metilo;
 - 10 - R_{12} representa:
 - un grupo terc-butoxi,
 - un grupo $-alkilo$ de C_{1-4} el cual está no sustituido o sustituido con un grupo escogido de un grupo $-NR_{14}R_{15}$, piridilo o pirazolilo, estando dichos grupos piridilo o pirazolilo no sustituidos o sustituidos con un grupo metilo,
 - 15 • un pirazinilo o piridilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos de un grupo hidroxilo y un grupo metilo;
 - R_{13} representa:
 - un grupo $-CF_3$,
 - un grupo fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo nitro,
 - 20 • o un grupo piridilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NR_{16}R_{17}$;
 - R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} representan cada uno independientemente:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo metilo o un grupo isopropilo;
 - $R_{1'}$ representa:
 - 25 • un átomo de flúor, un átomo de cloro,
 - un grupo metoxi,
 - un grupo $-CF_3$,
 - un grupo $-OCF_3$,
 - un grupo nitro,
 - 30 • un grupo $-NH_2$,
 - un grupo $-NHCH_3$;
 - $R_{2'}$ representa:
 - un grupo hidroxilo,
 - un grupo metilo;
 - 35 en forma de bases o de sales de adición de ácidos.
- Según la presente invención, los compuestos distinguidos son los compuestos de fórmula (I) en la que:
- Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$;
 - Z representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - 40 • un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo,

- un grupo CD₃,
- un grupo 2-fluoroetilo,
- un grupo ciclopropilmetilo,
- un grupo 2-feniletilo,
- 5 • un grupo [(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)amino]-4-oxobutilo,
- un grupo 2-[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}etilo,
- un grupo ciclopropilo,
- un grupo tetrahidro-2H-pirano;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo metilo;
- 10 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R₃ representa:
 - un grupo metilo,
 - un grupo 2-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]amino}-1,1-dimetiletilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]amino}etilo,
 - 15 • un grupo 2-[(2-fluorofenil)sulfonyl]amino}-1,1-dimetiletilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-[(2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]amino}etilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-[(4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]amino}etilo,
 - un grupo 2-metil-1-[(fenilsulfonyl)amino]propan-2-ilo,
 - un grupo 2-metil-1-[(5-nitro-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]amino}propan-2-ilo,
 - 20 • un grupo 2-metil-1-[(trifluorometil)sulfonyl]amino}propan-2-ilo,
 - un grupo 2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}propan-2-ilo,
 - un grupo 1-[(5-hidroxipirazin-2-il)carbonil]amino}-2-metilpropan-2-ilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletilo,
 - un grupo bencilo,
 - 25 • un grupo 2-(4-piridil)etilo;

en forma de bases o de sales de adición de ácidos.

Entre los compuestos según la invención, se puede hacer mención especialmente de los compuestos a continuación:

- 30 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}oxacicotetradecan-4-ilo;
- 35 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}oxacicotetradecan-4-ilo;
- 40 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(2S,7R)-4-ciclopropil-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-7-[(1-[(5-hidroxipirazin-2-il)carbonil]amino}-2-metilpropan-2-il)carbamoil]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;

- 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,5R,7R)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo];
- 5 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-7-[[2-(piridin-4-il)etil]carbamoil]oxi)-12-[[[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;
- 10 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,7R)-4-ciclopropil-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 15 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(²H₃)metil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 20 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(dimetilcarbamoil)oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;
- 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(2-[[[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]etil)-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 25 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,7R)-4-(2-fluoroetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 30 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-{4-[(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)amino]-4-oxobutil}-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 35 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[[[(2S,7R)-4-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 40 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[[[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(2-feniletil)-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-7-[[[(1-[[[(5-hidroxipirazin-2-il)carbonil]amino]-2-metilpropan-2-il)carbamoil]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
- 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[[[(2-metil-1-[[[(5-nitro-1H-pirazol-4-il)sulfonyl]amino]propan-2-il)carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;
- 45 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-hidroxi-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;
- 50 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[[[(2-metil-1-[[[(trifluorometil)sulfonyl]amino]propan-2-il)carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;
- 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[[[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(2-feniletil)-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-7-hidroxi-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;

- il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
- 5 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[(2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}propan-2-il)carbamoil]oxi}-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}oxacicotetradecan-4-ilo;
 - 10 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[(2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}propan-2-il)carbamoil]oxi}-6,14-dioxo-12-[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}oxacicotetradecan-4-ilo;
 - 15 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[(2-metil-1-[(fenilsulfonil]amino}propan-2-il)carbamoil]oxi}-6,14-dioxo-12-[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}oxacicotetradecan-4-ilo;
 - 20 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-12-[(2S,7R)-4-isopropil-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 25 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(2S,5R,7R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 30 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(2S,7R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 35 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-12-[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 40 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(2S,5S,7R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 45 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-12-[(2S,5R,7R)-4-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 50 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil]amino)etil]carbamoil]oxi}-12-[(2S,7R)-4-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacicotetradecan-4-ilo;
 - 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil]carbamoil]oxi}-2-(2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-1-metiletil)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}oxacicotetradecan-4-ilo;

- 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[2-[[2-(6-difluorofenil)sulfonil]amino]-1,1-dimetiletil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo;
- 5 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[1,1-dimetil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi] oxacicotetradecan-4-ilo;
- 10 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[2-[[2-(2-fluorofenil)sulfonil]amino]-1,1-dimetiletil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo;
- 15 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[1,1-dimetil-2-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo;
- 20 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[1,1-dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo;
- 25 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[1,1-dimetil-2-[[fenilsulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-10-[[2S,3R,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[[2,2,2-trifluoroetoxi]imino]tetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo;
- 30 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[1,1-dimetil-2-[[fenilsulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-10-[[2S,3R,6R)-4-(etoxiimino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-2-(2-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo;

[PREPARACIÓN]

[Naturaleza de la cepa]

- 35 Puede utilizarse la cepa descrita en el documento FR 2 126 108 depositada en el Northern Regional Research Laboratory (NRRL) con nº NRRL 3892.

También puede utilizarse la cepa denominada *Allokutzneria albata* depositada en el Deutsche Sammlung Von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) por el grupo Sanofi-Aventis (Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst H831, 65926 Frankfurt am Main) con la referencia de identificación ST108942.

[Fermentación y purificación para aislar la secuanamicina de fórmula (A)]

- 40 El proceso de fermentación y purificación descrito en el documento FR 2 126 108 permite aislar la secuanamicina de fórmula (A) a partir de la cepa *Allokutzneria albata*. Esto puede realizarse mediante la aplicación del siguiente protocolo. Este protocolo se ofrece como ilustración no limitante: puede adaptarse a otras condiciones.

Así, el proceso de fermentación descrito a continuación se realizó para 500 litros, pero puede adaptarse para proporciones menores o mayores.

- 45 El medio de precultivo (denominado “medio 5294”) empleado generalmente es el siguiente:

Componente	g/l
Glucosa	4
Extracto de levadura	4
Extracto de malta	10

Componente	g/l
CaCO ₃	2

El pH del medio antes de la esterilización es de 7,2.

El medio de cultivo principal (denominado “medio 5254-Seq01”) empleado generalmente es el siguiente:

Componente	g/l
Glucosa	15
Harina de soja	10
Agua de maceración de maíz	3
CaCO ₃	1
NaCl	5

5 El proceso de fermentación generalmente es el siguiente:

1 un vial del Banque de Cellules de Travail (BCT) ↓

Etapa 1: Precultivo 1 se colocaron 500 µl de BCT en un matraz cónico de 300 ml que comprende dos veces 100 ml del medio 5294. La mezcla se agitó durante 96 horas a 28°C. ↓

10 Etapa 2: Precultivo 2 se colocaron 25 ml del medio de cultivo de la etapa 1 en 4 veces 500 ml de medio 5294 en un matraz cónico de 2 litros, y la mezcla se agitó después durante 72 horas a 28°C. ↓

Etapa 3: Precultivo 3 se colocaron 1,5 ml del medio de cultivo de la etapa 2 en 30 litros de medio 5294 en un biorreactor de 42 litros, y la mezcla se agitó después y se aireó durante 24 horas a 28°C, sin monitorizar el pH. ↓

15 Etapa 4 (cultivo principal): se colocaron 30 kg del medio de cultivo de la etapa 3 en 500 litros de medio 5294-Seq1 en un biorreactor de 800 litros, y la mezcla se agitó después y se aireó durante 96 ± 5 horas a 28°C, sin monitorizar el pH. ↓ Recolección

El proceso de fermentación descrito anteriormente se realizó para 500 litros, pero puede adaptarse para proporciones menores o mayores. Se realizó, por ejemplo, a una escala de 7000 litros como sigue, empleando el mismo medio de cultivo:

20 Precultivo 1 = 250 ml, inóculo: un vial de BCT.

Precultivo 2 = 5 litros en matraces (2 x 2,5 litros), inóculo de 0,5% del precultivo 1.

Precultivo 3 = 400 litros de medio en un biorreactor de 600 litros, velocidad de siembra de 1,25% del precultivo 2.

25 Cultivo principal = 7000 litros de medio en un biorreactor de 10.000 litros, velocidad de siembra de 5,7% del precultivo 3.

Tras el proceso de fermentación se realiza el siguiente proceso de purificación (realizado con los 500 litros del caldo de fermentación descrito anteriormente).

30 Tras haber completado la fermentación, el caldo de fermentación se separó en el sobrenadante del cultivo y el micelio usando un clasificador de semillas cilíndrico. La separación condujo a aproximadamente 440 litros del sobrenadante del cultivo.

En lotes separados, se colocaron 100-120 litros del sobrenadante del cultivo que comprende, entre otros, el macrólido (secuanamicina (A)) en una columna llena de resina de adsorción (columna de vidrio llena de un copolímero de estireno-divinilbenceno, diámetro interno de 200, longitud de aproximadamente 180 mm, caudal de 250 ml/min.). La resina después se lavó con 2-propanol al 30%.

La secuanamicina (A) se aisló eluyendo la columna con el siguiente gradiente de elución: 30-70% de B a lo largo de 45 minutos, 70% de B a lo largo de 10 minutos, 100% de B a lo largo de 25 min.; con A = H₂O, B = 2-propanol, modificador: 1% en volumen de NH₄AC 50 g/l ajustado a pH 7).

Las fracciones que comprenden la secuanamicina (A) se reunieron, y el 2-propanol se eliminó por evaporación. El pH de la disolución obtenida se ajustó a un valor mayor que 7,5, y la disolución después se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, y los disolventes se eliminaron por evaporación. El aceite obtenido (aproximadamente 10 g por 100 litros de sobrenadante del cultivo) se purificó en gel de sílice (columna de 40 mm x 260 mm), eluyendo la columna con un gradiente de n-heptano a n-heptano/EtOAc 30/70 a lo largo de 45 minutos, seguido de n-heptano/EtOAc 30/70 mantenido durante aproximadamente 40 minutos (con un caudal de 100 ml/minuto). El control de la purificación puede realizarse mediante una cromatografía en capa fina, eluyendo con EtOAc y revelando las secuanamicinas (en forma de manchas azules) con un reactivo, tal como vainillina.

Según la concentración de secuanamicina (A) en los lotes de 100 litros individuales, se obtuvieron aproximadamente 2,5 a 3,5 g de secuanamicina (A) con una pureza del 68-75% (determinada mediante RMN) por lote.

Si se necesita una pureza mayor, la secuanamicina (A) obtenida puede repurificarse mediante una cromatografía en fase inversa sobre una máquina WatersAtlantis con una columna de 50 x 100 mm, 5 μ . Se emplea un gradiente de elución de H₂O (A) y acetonitrilo (B) y 1% en volumen de NH₄Ac 50 g/l ajustado a pH 7 (40-60% de B a lo largo de 30 minutos, caudal de 140 ml/min). La cromatografía se monitorizó mediante una señal eléctrica dispersora de luz. Las fracciones que comprenden la secuanamicina (A) se reunieron y se liofilizaron después de eliminar por evaporación el acetonitrilo. El rendimiento de la secuanamicina (A) después de esta etapa de purificación final es del 57%, con 85% de compuesto puro según los análisis de RMN.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención se preparan a partir de la secuanamicina de fórmula (A).

[Procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) a partir de la secuanamicina de fórmula (A)]

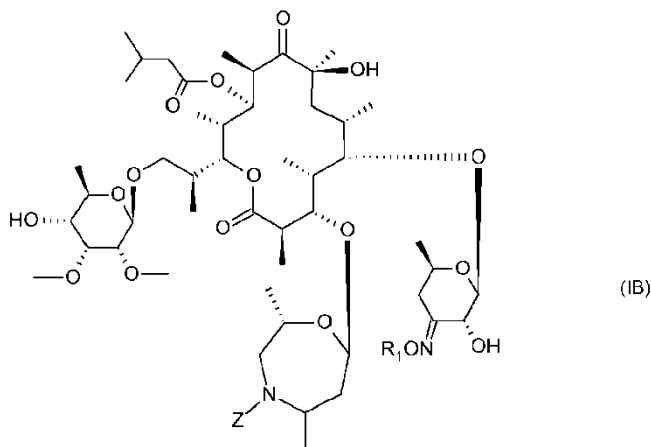
En las etapas descritas a continuación, pueden seguirse las reacciones de química orgánica habituales, en especial las descritas en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" por Richard C. Larock, publicado por John Wiley & Sons Inc.

En el siguiente texto, la expresión "grupo protector PG" significa un grupo que puede, en primer lugar, proteger a una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina, durante la síntesis y, en segundo lugar, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores y también de métodos de protección y desprotección se proporcionan en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene et al., 4ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 2007.

En el siguiente texto, la expresión "grupo saliente LG" significa un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula rompiendo un enlace heterolítico, con pérdida de un par de electrones. Este grupo puede por tanto ser reemplazado fácilmente por otro grupo, por ejemplo durante una reacción de sustitución. Estos grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un metansulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Los ejemplos de grupos salientes y también las referencias para su preparación se proporcionan en Advanced Organic Chemistry, M.B. Smith y J. March, 6ª edición, Wiley Interscience, 2007, p. 496-501.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa un grupo -(C=O)-NR₂R₃ pueden prepararse según el procedimiento que se caracteriza por que:

un compuesto de fórmula (I) en la que Y representa un átomo de hidrógeno, siguiente:

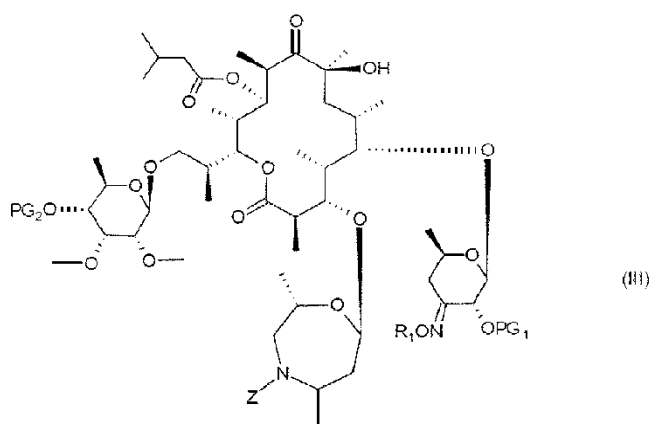


y R₁ y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) HNR₂R₃, en la que R₂ y R₃ son como se definieron para los compuestos de fórmula (I), en presencia de un derivado de carbonilo y una base.

5 La introducción de un grupo Y, que representa un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$, en los compuestos de fórmula (IB) generalmente comprende las siguientes cuatro etapas sucesivas:

- a-1) protección de las funciones hidroxilo del compuesto de fórmula (IB),
- a-2) formación de un intermedio de carbonilo a partir de la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo,
- a-3) reacción del intermedio de carbonilo con un compuesto de fórmula (II) HNR₂R₃,
- a-4) desprotección de las funciones hidroxilo.

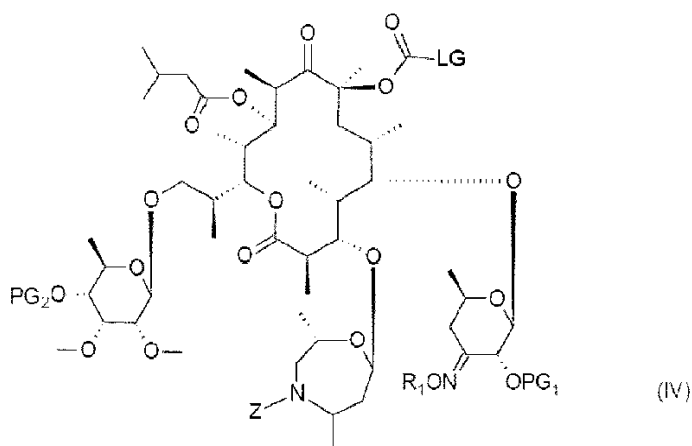
10 En la etapa a-1), las funciones hidroxilo del compuesto de fórmula (IB) se protegen para formar un compuesto de fórmula (III) siguiente, y la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo (sobre la cual se introducirá el grupo Y) permanece libre:



en la que:

- 15
- R₁ y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);
 - PG₁ y PG₂ representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo.

En la etapa a-2), la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo del compuesto de fórmula (III) se emplea para formar un intermedio de carbonilo de la siguiente fórmula (IV):



20 en la que:

- R₁ y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);
- LG representa un grupo saliente;
- PG₁ y PG₂ representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo.

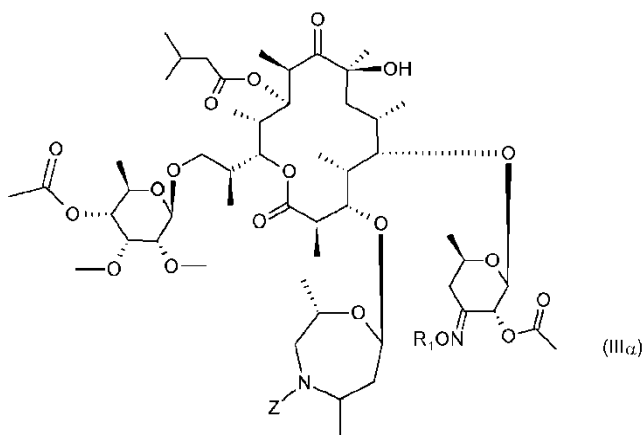
En la etapa a-3), el intermedio de carbonilo de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) HNR_2R_3 , en la que R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

La etapa a-3) se realiza generalmente en un disolvente polar, por ejemplo dimetilformamida (DMF), en general durante 10 a 48 horas y a temperatura ambiente.

- 5 En la etapa a-4), las funciones hidroxilo del compuesto obtenido en la etapa a-3) se desprotegen.

La etapa a-4) se realiza generalmente según los procedimientos de desprotección descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, o en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, por Theodora W. Greene, publicado por John Wiley & Sons Inc., 2006.

- 10 Con respecto a la etapa a-1), las funciones hidroxilo del compuesto (IB) se protegen, por ejemplo, con funciones acetato. Esta reacción de protección puede realizarse colocando el compuesto de fórmula (IB) en contacto con anhídrido acético en presencia de una base, en especial una base nitrogenada, por ejemplo piridina, a temperatura ambiente, manteniéndose libre la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo sobre la cual se introducirá el grupo Y, para formar un compuesto de fórmula (III $_{\alpha}$) siguiente:

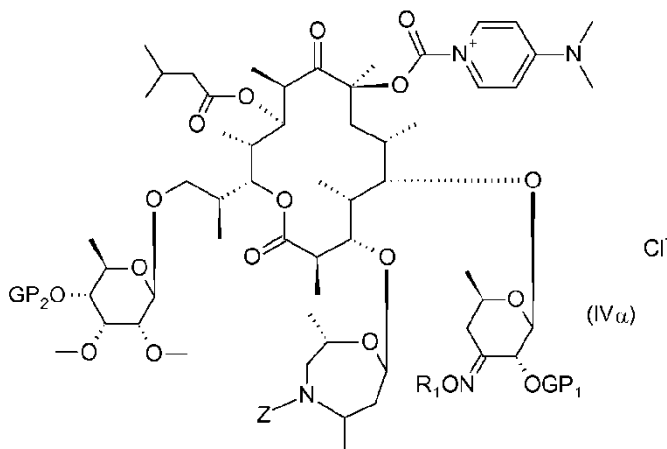


- 15 en la que:

- R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

En una primera realización de la etapa a-2), un compuesto de fórmula (III), según se definió anteriormente, se hace reaccionar, por ejemplo, con 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) y cloroformiato de triclorometilo, en general en presencia de una base, en especial una base nitrogenada, por ejemplo piridina, en un disolvente aprótico apolar, por ejemplo diclorometano, a una temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, y durante un tiempo de entre 5 y 30 horas, para formar dos intermedios de carbonilo de las siguientes fórmulas (IV $_{\alpha}$) y (IV $_{\beta}$)

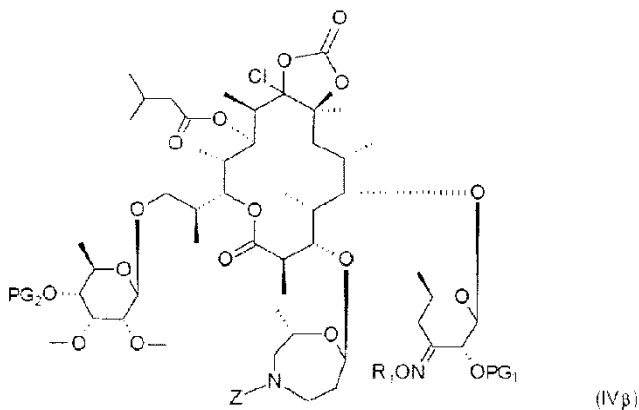
- 20



en la que:

- R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

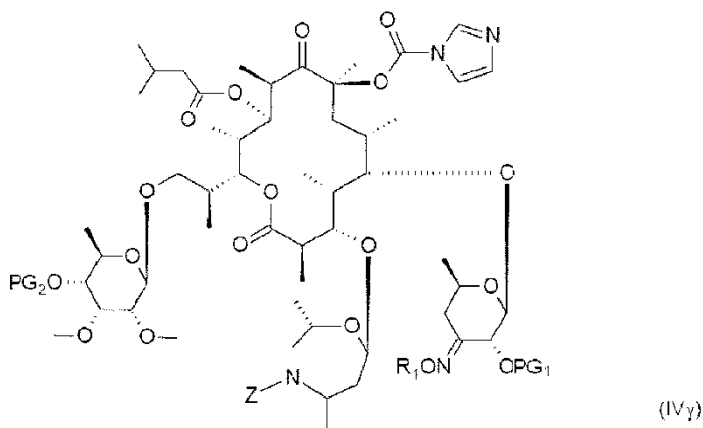
- 25
- PG₁ y PG₂ representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo; o



en la que:

- R₁ y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);
- PG₁ y PG₂ representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo, por ejemplo una función acetato.

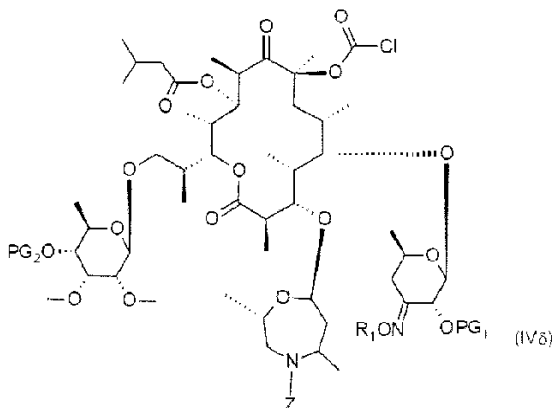
En una segunda realización de la etapa a-2), un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar, por ejemplo, con imidazol y difosgeno para formar un intermedio de carbonilo de la siguiente fórmula (IV₇):



en la que:

- 10
- R₁ y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);
 - PG₁ y PG₂ representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo, por ejemplo una función acetato.

En una tercera realización de la etapa a-2), un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar, por ejemplo, con difosgeno para formar un intermedio de carbonilo de la siguiente fórmula (IVb):

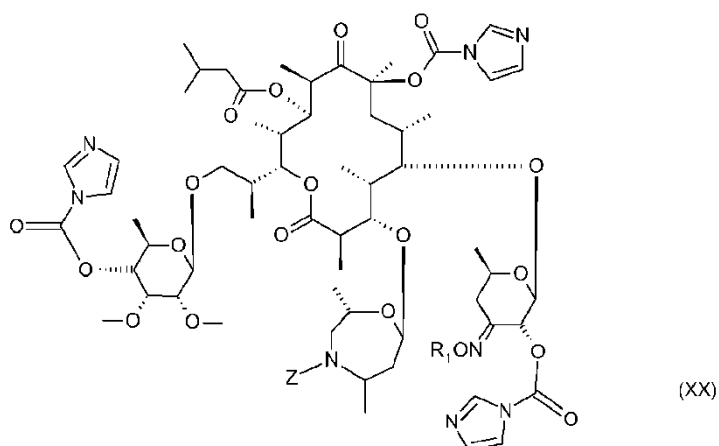


en la que:

- R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I);
- PG_1 y PG_2 representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo, por ejemplo una función acetato.

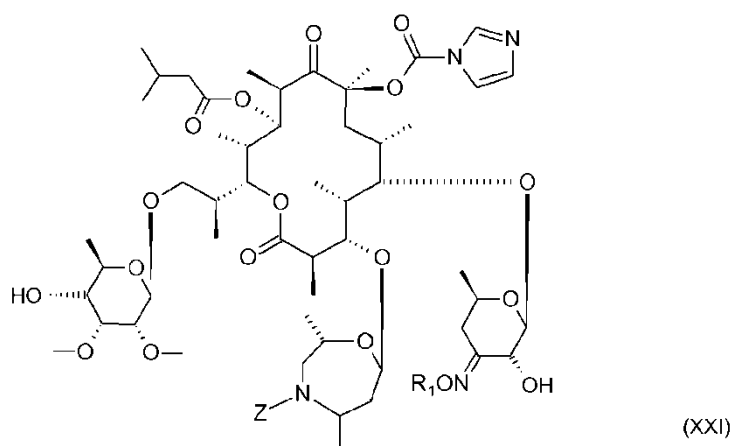
5 En particular, las etapas a-1), a-2), a-3) y a-4) pueden realizarse de modo simultáneo o en orden inverso. Así, por ejemplo:

10 a'-1) las funciones hidroxilo del compuesto de fórmula (IB) se protegen, y se forma un intermedio de carbonilo a partir de la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo mediante calentamiento con microondas del compuesto de fórmula (IB), por ejemplo con N,N'-carbonildiimidazol, en un disolvente, por ejemplo ciclohexano, y a una temperatura de entre 80°C y 100°C, para obtener un compuesto de fórmula:



en la que Z y R_1 son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

15 a'-2) las funciones hidroxilo se desprotegen colocando el compuesto de fórmula (XX) en contacto con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, para obtener un compuesto de fórmula:



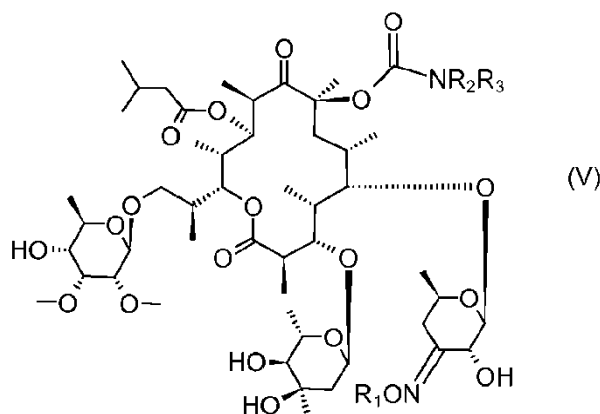
en la que Z y R_1 son como se definen para un compuesto de fórmula (I);

a'-3) el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) HNR_2R_3 , en la que R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

20 La etapa a'-3) generalmente se realiza en un disolvente polar, por ejemplo dimetilformamida (DMF), en presencia de una base, por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en general durante 10 a 48 horas y a temperatura ambiente.

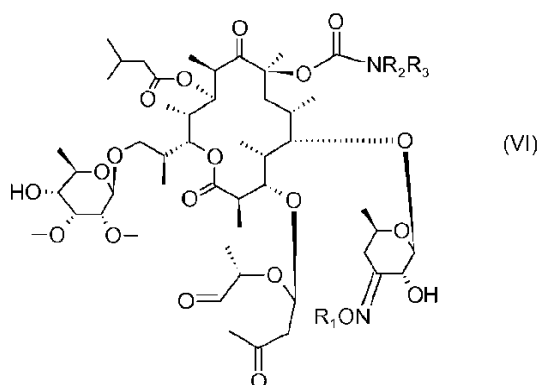
Según la invención, los compuestos de fórmula (I), en la que Y representa un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$, también pueden prepararse según el procedimiento que se caracteriza por que:

25 b-1) un compuesto de fórmula (V):



en la que:

- R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I); se hace reaccionar con un agente oxidante para obtener un compuesto de fórmula (VI):



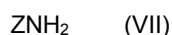
5

en la que:

R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I);

b-2) el compuesto de fórmula (VI) obtenido de esta manera se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII):

10



en la que Z es como se define para el compuesto (I), en presencia de un agente reductor, para obtener el compuesto de fórmula (I) esperado.

En la etapa b-1), la oxidación del compuesto de fórmula (V) se realiza a través de la acción de un agente oxidante, por ejemplo peryodato de sodio, en un disolvente polar, por ejemplo MeOH y a una temperatura de entre 0 y 10°C.

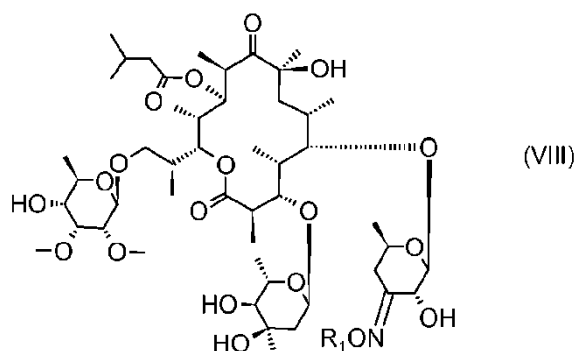
15

En la etapa b-2), la reacción del compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) se realiza en presencia de un agente reductor, por ejemplo cianoborohidruro de sodio, en un medio ligeramente ácido, en un disolvente tal como MeOH.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I), en la que Y representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse según el procedimiento que se caracteriza por que:

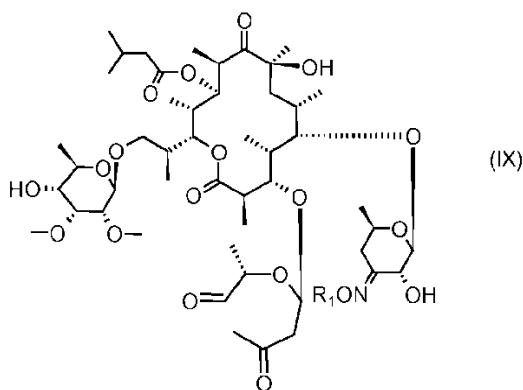
20

c-1) un compuesto de fórmula (VIII):



en la que:

- R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I);
se hace reaccionar con un agente oxidante para obtener un compuesto de fórmula (IX):



5

en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I);

c-2) el compuesto de fórmula (IX) obtenido de esta manera se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII):

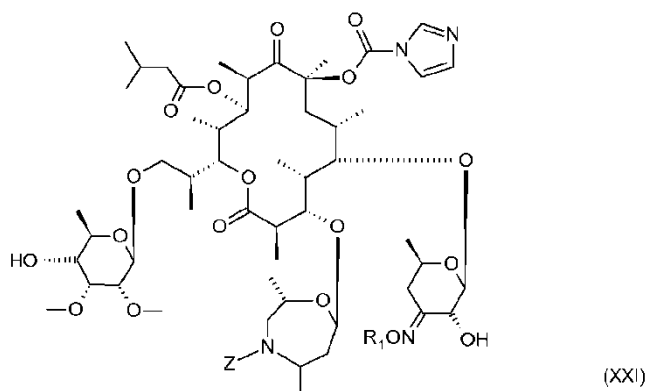


- 10 en la que Z es como se define para el compuesto (I), en presencia de un agente reductor, para obtener el compuesto de fórmula (I) esperado.

Las etapas c-1) y c-2) se realizan bajo las mismas condiciones de funcionamiento que las descritas en las anteriores etapas b-1) y b-2).

- 15 Según la invención, los compuestos de fórmula (I), en la que Y representa un grupo $-(C=O)-O-R_{18}$, pueden prepararse según el procedimiento que se caracteriza por que:

un compuesto de fórmula (XXI):



en la que Z y R_1 son como se definen para un compuesto de fórmula (I), se hace reaccionar con un alcohol de fórmula $HO-R_{18}$ (XXII), en presencia de una base.

La reacción se realiza en presencia de una base mineral, por ejemplo carbonato de potasio, a temperatura ambiente.

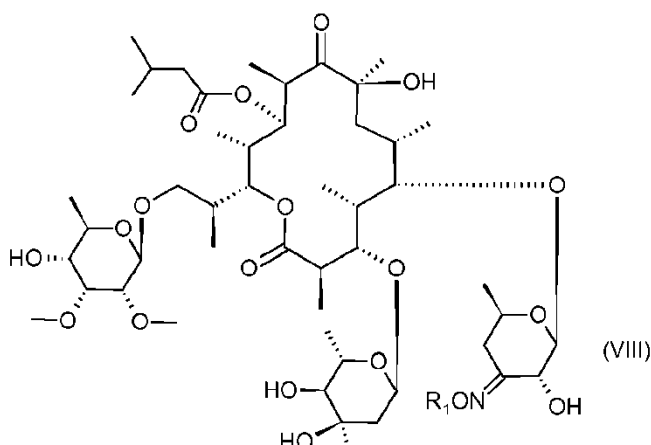
- 5 En particular, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de otros compuestos de fórmula (I). Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en la que $Z = Me$, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (I), en la que $Z = H$, mediante una reacción con formaldehído en presencia de ácido fórmico y en un disolvente, por ejemplo cloroformo.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos de esta manera después pueden separarse del medio de reacción y purificarse según métodos convencionales, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) obtenidos de esta manera se aíslan en forma de la base libre o de una sal, según técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula (II) se encuentran en el mercado, son conocidos o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

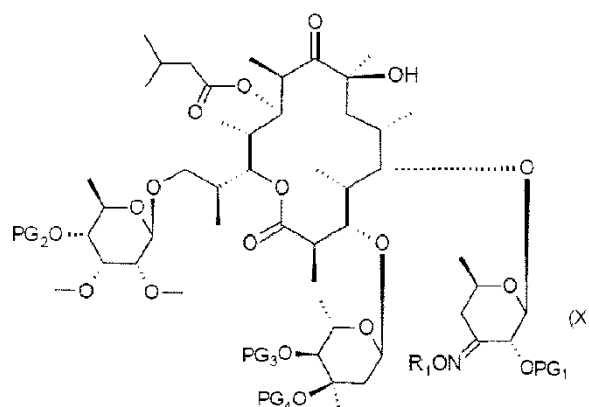
- 15 Los compuestos de fórmula (V), en la que Y representa un grupo $-(C=O)NR_2R_3$, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I);

con un compuesto de fórmula (II) HNR_2R_3 , en la que R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I), en presencia de un derivado de carbonilo, según las siguientes cuatro etapas:

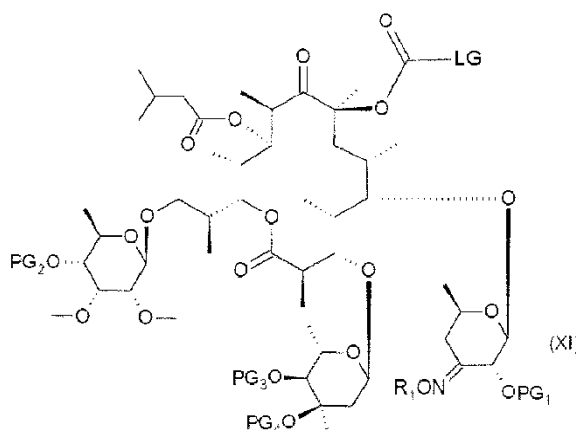
- 20
- d-1) protección de las funciones hidroxilo del compuesto de fórmula (VIII),
 - d-2) formación de un intermedio activado mediante la activación de la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo,
 - d-3) reacción del intermedio activado con un compuesto de fórmula (II) HNR_2R_3 ,
 - d-4) desprotección opcional de las funciones hidroxilo.
- 25 En la etapa d-1), las funciones hidroxilo del compuesto de fórmula (VIII) se protegen para formar un compuesto de fórmula (X) siguiente (permaneciendo libre la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo sobre la cual se introducirá el grupo Y):



en la que:

- R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I);
- PG_1 , PG_2 , PG_3 y PG_4 representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo.

- 5 En la etapa d-2), se forma un intermedio de carbonilo a partir de la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo del compuesto de fórmula (X), en especial uno o más de los intermedios de carbonilo de fórmula (XI) siguiente:



en la que:

- R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I);
- LG representa un grupo saliente;
- PG_1 , PG_2 , PG_3 y PG_4 representan independientemente un grupo protector de la función hidroxilo.

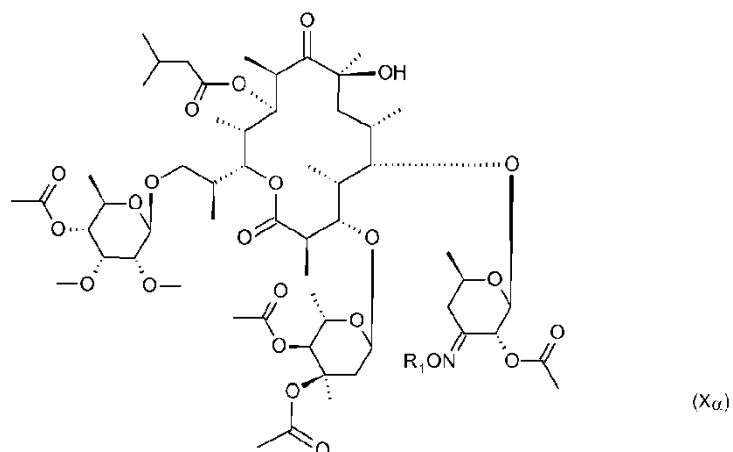
En la etapa d-3), el intermedio de carbonilo obtenido en la etapa d-2) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) HNR_2R_3 , en la que R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

- 15 La etapa d-3) se realiza generalmente en un disolvente polar, por ejemplo dimetilformamida (DMF), en general durante 10 a 48 horas y a temperatura ambiente.

En la etapa d-4), las funciones hidroxilo del compuesto obtenido en la etapa d-3) se desprotegen.

La etapa d-4) se realiza generalmente según los procesos de desprotección descritos en Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, o en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, por Theodora W. Greene, publicado por John Wiley & Sons Inc., 2006.

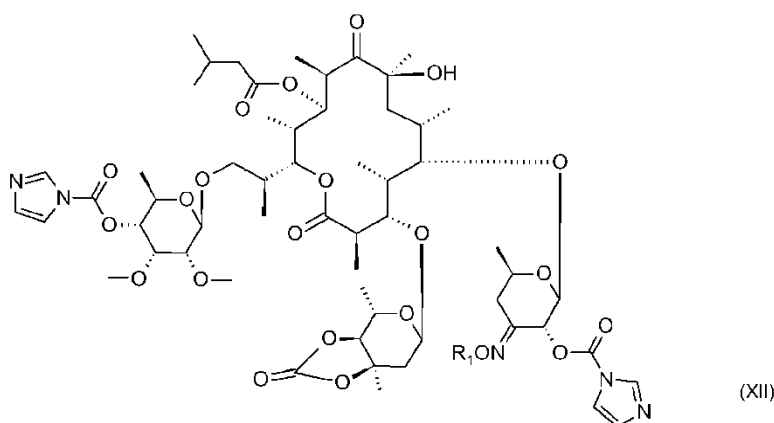
- 20 En una primera realización de la etapa d-1), las funciones hidroxilo del compuesto (VIII) se protegen, por ejemplo con funciones acetato. Esta reacción de protección puede realizarse colocando el compuesto de fórmula (VIII) en contacto con anhídrido acético en presencia de una base, en especial una base nitrogenada, por ejemplo piridina, a una temperatura que generalmente varía de la temperatura ambiente a 160°C, permaneciendo libre la función hidroxilo en la posición 7 del macrociclo sobre la que se introducirá el grupo Y, para formar un compuesto de la siguiente fórmula ($X\alpha$):
- 25



en la que R₁ es como se define para los compuestos de fórmula (I).

En una segunda realización, la etapa d-1) generalmente comprende las siguientes tres etapas sucesivas d-1-1), d-1-2) y d-1-3):

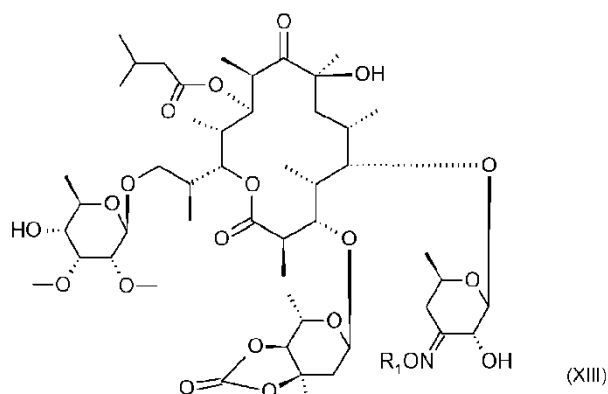
- 5 - etapa d-1-1) las funciones hidroxilo del compuesto de fórmula (VIII) se protegen con funciones acilimidazol para formar un compuesto de fórmula (XII) colocando el compuesto (VIII) en contacto con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente aprótico apolar, por ejemplo tolueno, durante un tiempo de 10 minutos a 3 horas y a una temperatura entre la temperatura ambiente y 80°C:



- 10 en la que R₁ es como se define para los compuestos de fórmula (I).

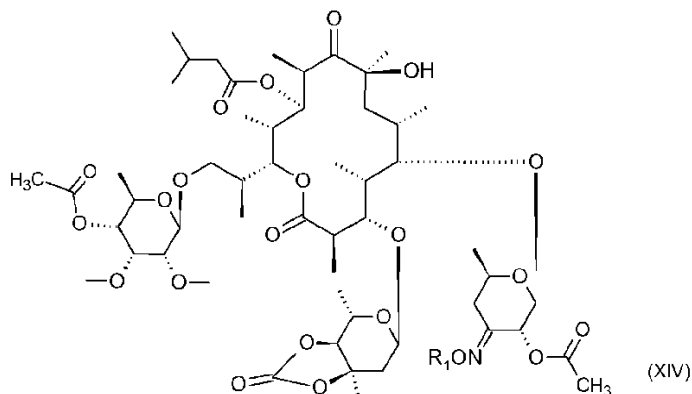
El alcohol terciario de micarosa reacciona con el acilimidazol del alcohol secundario en α para formar el carbonato.

- 15 - etapa d-1-2) las funciones hidroxilo se desprotegen colocando el compuesto de fórmula (XII) en contacto con un ácido, en general ácido clorhídrico, en un disolvente aprótico polar, por ejemplo tetrahidrofurano (THF), generalmente a temperatura ambiente y durante un tiempo de 2 a 24 horas, por ejemplo, para formar el compuesto de la siguiente fórmula (XIII):



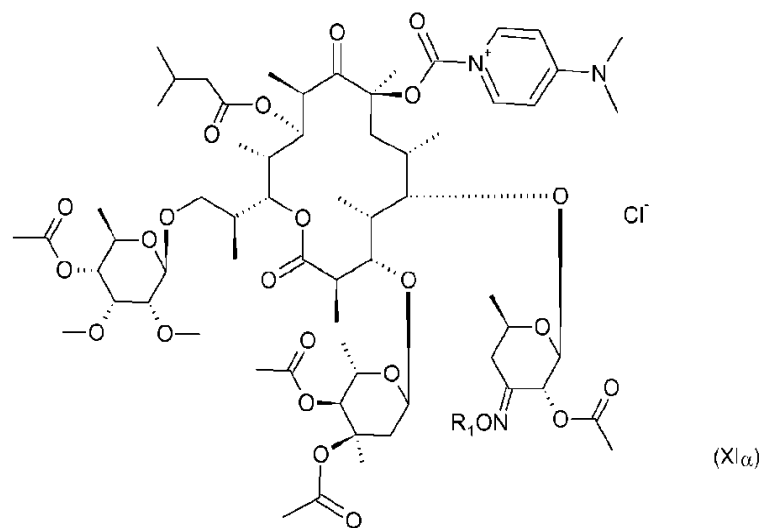
en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

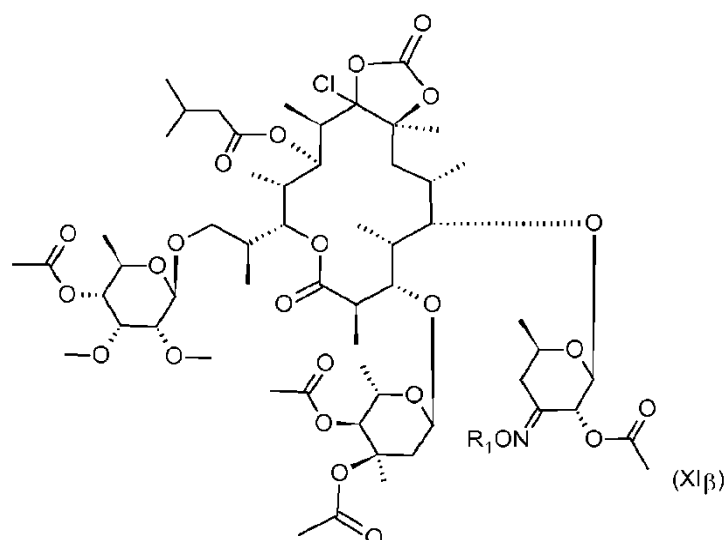
- etapa d-1-3) las funciones hidroxilo secundarias del compuesto de fórmula (XIII) se protegen con funciones acetato colocando dicho compuesto en contacto con anhídrido acético en presencia de una base, en especial una base nitrogenada, por ejemplo piridina, generalmente a temperatura ambiente y durante un tiempo de 5 a 48 horas, por ejemplo:



en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

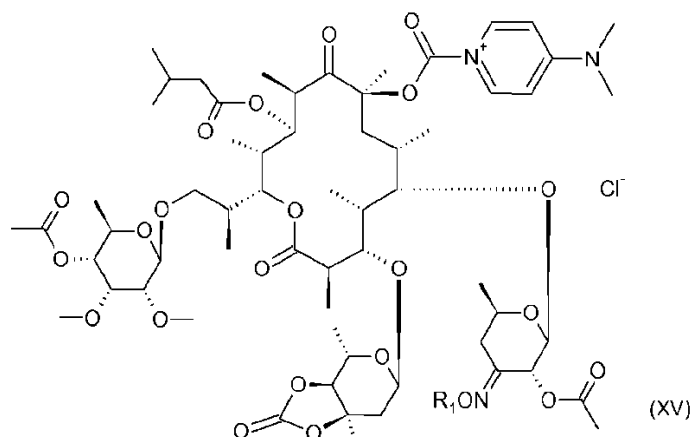
En una primera realización de la etapa d-2), un compuesto de fórmula ($X\alpha$), como se definió anteriormente, se hace reaccionar con 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) y cloroformiato de triclormetilo, en general en presencia de una base, especialmente una base nitrogenada, por ejemplo piridina, en un disolvente aprótico apolar, por ejemplo diclorometano, a una temperatura entre -20°C y 5°C durante un tiempo de entre 30 minutos y 10 horas, y después a temperatura ambiente durante un tiempo de entre 5 y 30 horas, para formar dos intermedios de carbonilo de las siguientes fórmulas ($XI\alpha$) y ($XI\beta$):



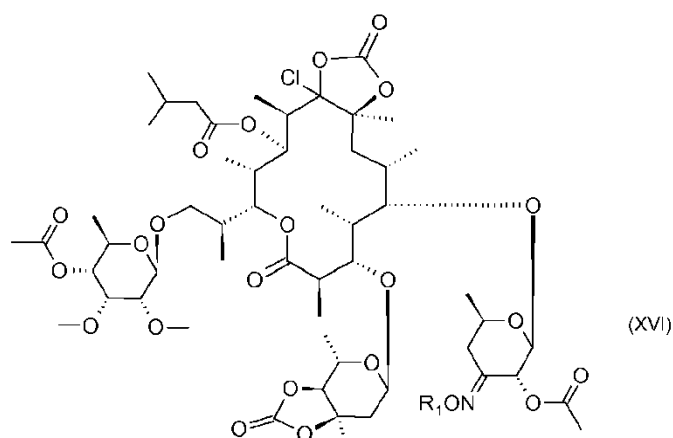


en las que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

En una segunda realización de la etapa d-2), el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar, por ejemplo, con DMAP y cloroformiato de triclorometilo, en general en presencia de una base, en especial una base nitrogenada, por ejemplo piridina, para formar dos intermedios de carbonilo de las siguientes fórmulas (XV) y (XVI):

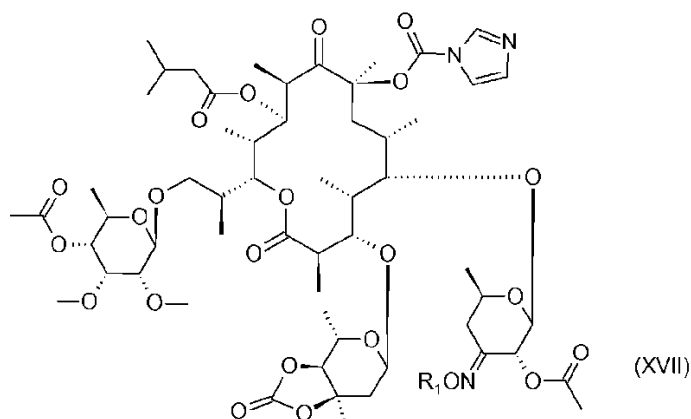


y



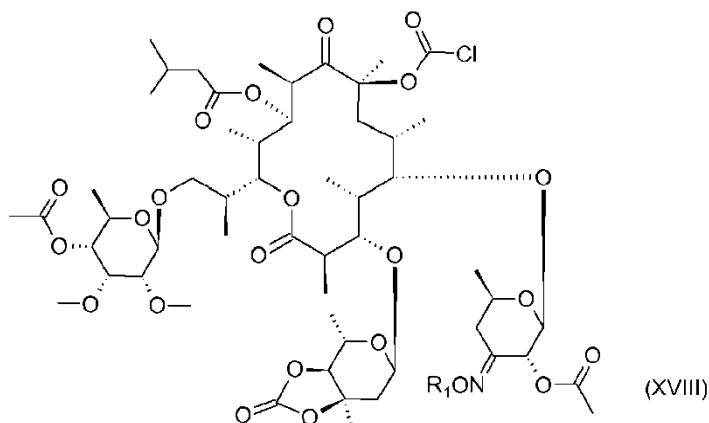
en las que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

En una tercera realización de la etapa d-2), un compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar, por ejemplo, con 1,1-carbonildiimidazol para formar un intermedio de carbonilo de la siguiente fórmula (XVII):



en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

En una cuarta realización de la etapa d-2), un compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar, por ejemplo, con difosgeno para formar un intermedio de carbonilo de la siguiente fórmula (XVIII):



5

en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (VII) se encuentran en el mercado, son conocidos o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden estar en forma de sales, tales como el hidrocloreuro.

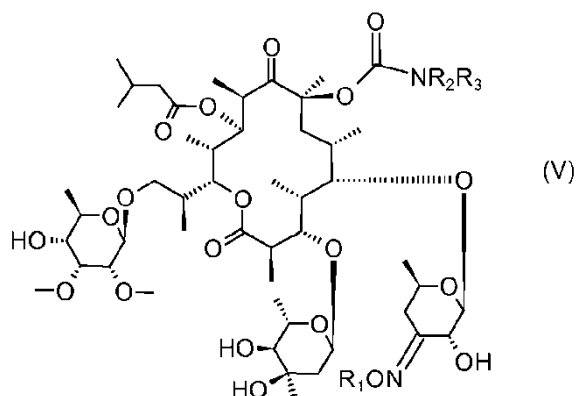
10 Los compuestos de fórmula (VIII) se preparan haciendo reaccionar las secuanamicinas (A) con un compuesto de fórmula (XIX) H_2NOR_1 , en la que R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I), en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, si es necesario. La reacción se realiza en un disolvente, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (XIX) se encuentran en el mercado, son conocidos o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden estar en forma de sales, tales como el hidrocloreuro.

15 Los compuestos de fórmula (XXII) se encuentran en el mercado, son conocidos o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Según otro de sus aspectos, un objeto de la presente invención consiste también en los compuestos de fórmulas (V) y (VIII). Estos compuestos son útiles como intermedios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

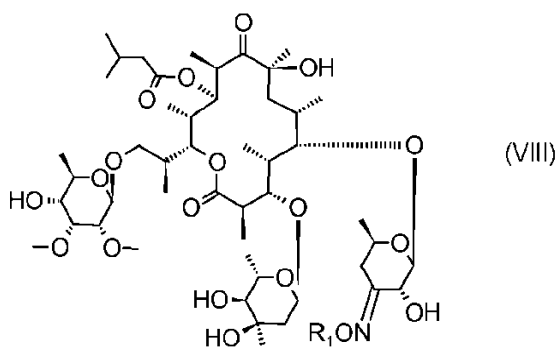
Así, un objeto de la invención son los compuestos de fórmula (V):



en la que:

- R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

Un objeto de la invención también son los compuestos de fórmula (VIII):



en la que:

- R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I).

[Ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de la secuanamicina de fórmula (A)]

Los Ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes e ilustran meramente la presente invención.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se emplean las siguientes abreviaturas:

EtOAc: acetato de etilo

TLC: cromatografía de capa fina

CHCl_3 : cloroformo

DCM: diclorometano

DMF: N,N-dimetilformamida

TEA: trietilamina

NaIO_4 : metaperyodato de sodio, peryodato de sodio

K_2CO_3 : carbonato de potasio

MeOH: metanol

MgSO_4 : sulfato de magnesio

NaBH_3CN : cianoborohidruro de sodio

NaCl: cloruro de sodio

NaHCO_3 : bicarbonato de sodio

Na₂SO₄: sulfato de sodio

NH₄Cl: cloruro de amonio

NH₄Ac: acetato de amonio

THF: tetrahidrofurano

5 TA: temperatura ambiente

MATERIALES Y MÉTODOS

El avance de las reacciones sintéticas se controla por TLC. Las placas están fabricada de vidrio y están revestidas con gel de sílice Merck 60 F₂₅₄. Después de la elución, las placas se observan bajo luz ultravioleta a 254 nm y después se revelan pulverizando con una disolución 5 M de ácido sulfúrico/agua, seguido por calentamiento.

10 Las reacciones de microondas se realizaron utilizando una máquina de microondas Biotage Initiator 8 EXP.

Los productos se purificaron, cuando fue necesario, en un cromatógrafo Biotage SP-1 o un cromatógrafo Spot 2 de Merck. Las columnas utilizadas fueron columnas de sílice Merck 15-40 µm (de 2,5 g a 400 g).

Análisis

Espectrometría de masas (MS):

15 Método a:

- Los espectros se adquirieron en una máquina Waters UPLC-SQD;
- Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
- Condiciones cromatográficas:

- Columna: Acquity BEH C18 - 1,7 µm - 2,1 x 50 mm,
- 20 • Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%), B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%),
- Temperatura de la columna: 50°C,
- Caudal: 1 ml/min.,
- Gradiente (2 min.): de 5% de B a 50% a lo largo de 0,8 min.; 1,2 min.: 100% de B; 1,85 min.: 100% de B; 1,95: 5% de B.

25 Método b:

- Los espectros se adquirieron en una máquina Waters UPLC-SQD;
- Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
- Condiciones cromatográficas:

- Columna: Acquity BEH C18 - 1,7 µm - 2,1 x 50 mm,
- 30 • Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%), B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%),
- Temperatura de la columna: 50°C,
- Caudal: 0,8 ml/min.,
- Gradiente (2,5 min.): de 5% a 100% de B a lo largo de 1,8 min.; 2,40 min: 100% de B; 2,45 min: 100% de B; de 100% a 5% de B a lo largo de 0,05 min.

35 Método c:

- Los espectros se adquirieron en una máquina Waters ZQ;
- Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
- Condiciones cromatográficas:
- Columna: XBridge C18 - 2,5 µm - 3 x 50 mm,

- Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%), B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%),
- Temperatura de la columna: 70°C,
- Caudal: 0,9 ml/min.,
- Gradiente (7 min.): de 5% a 100% de B a lo largo de 5,3 min.; 5,5 min: 100% de B; 6,3 min.: 5% de B.

5 Método d:

- Los espectros se adquirieron en una máquina Waters UPLC-SQD;
- Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
- Condiciones cromatográficas:

- Columna: Acquity BEH C18 - 1,7 µm - 2,1 x 50 mm,

- 10
- Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%), B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%),
 - Temperatura de la columna: 50°C,
 - Caudal: 1 ml/min.,
 - Gradiente (5 min.): de 5% a 100% de B a lo largo de 4,2 min.; 4,6 min: 100% de B; 4,8 min.: 5% de B.

Método e:

- 15
- Los espectros se adquirieron en una máquina Waters ZQ;
 - Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
 - Condiciones cromatográficas:
- Columna Xselect C18 3,5 µm - 3 x 50 mm,
- Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%), B: CH₃CN (ácido fórmico al 0,1%),
- 20
- Temperatura de la columna: 60°C,
 - Caudal: 1 ml/min.
 - Gradiente (7 min.): de 10% a 100% de B a lo largo de 4,5 min.; 4,85 min: 100% de B; 6,5 min.: 10% de B.

Método f:

- 25
- Los espectros se adquirieron en una máquina Agilent 6110 o Shimadzu 2010;
 - Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
- Columna Xtimate C18 2,1 x 30 mm, 3 µm,
- Disolventes: A: H₂O (4 l) + TFA (1,5 ml), B: CH₃CN (4 l) + TFA (0,75 ml),
- Temperatura de la columna: 50°C,
- 30
- Caudal: 1,2 ml/min.,
 - Gradiente (2 min.): de 10% a 80% de B a lo largo de 0,9 min.; 1,5 min.: 80% de B; 1,51 min.: 10% de B; 2 min.: 10% de B.

Método g:

- Los espectros se adquirieron en una máquina Shimadzu 2010;
- 35
- Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
- Columna Merck RP-18e 2 x 25 mm,
- Disolventes: A: H₂O (4 l) + TFA (1,5 ml), B: CH₃CN (4 l) + TFA (0,75 ml),

- Temperatura de la columna: 50°C,
- Caudal: 1,0 ml/min. de 0 a 0,08 min.; 1,5 ml de 0,08 a 1,50 min.,
- Gradiente (1,50 min.): de 0 a 0,08 min., 5% de B; de 5% a 95% de B de 0,08 a 0,7 min.; 1,10 min.: 95% de B; 1,11: 5% de B; 1,5 min.: 5% de B.

5 Método h:

- Los espectros se adquirieron en una máquina Agilent 6110 o Shimadzu 2010;
- Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
 - Columna Ximate C18 2,1 x 30 mm, 3 µm,
 - Disolventes: A: H₂O (4 l) + TFA (1,5 ml), B: CH₃CN (4 l) + TFA (0,75 ml),

- 10
- Temperatura de la columna: 50°C,
 - Caudal: 1,2 ml/min.,
 - Gradiente (2 min.): de 30% a 90% de B a lo largo de 0,9 min.; 1,5 min.: 90% de B; 1,51 min.: 30% de B; 2 min.: 30% de B.

Método i:

- 15
- Los espectros se adquirieron en una máquina Agilent 6110;
 - Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-);
 - Columnas A: Durashell C18 2,1 x 30 mm, 3 µm; B: Xbrige RP18 2,1 x 50 mm, 5 µm,
 - Disolventes: A: H₂O (4 l) + TFA (1,5 ml), B: CH₃CN (4 l) + TFA (0,75 ml),
 - Temperatura de la columna: 50°C,
- 20
- Caudal: 1,2 ml/min.,
 - Gradiente (2 min.): de 10% a 80% de B a lo largo de 0,9 min.; 1,5 min.: 80% de B; 1,51 min.: 10% de B; 2 min.: 10% de B.

Resonancia magnética nuclear de ¹H (RMN)

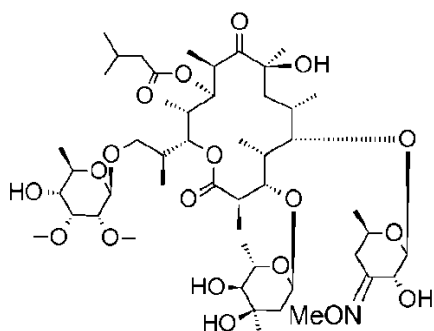
- 25
- Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrómetro Brüker Avance (300 MHz, 400 MHz, 500 MHz o 600 MHz) en DMSO deuterado. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Para la interpretación de los espectros, se emplearon las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quint = quintete, sext = sextete, dd = doblete doble, ddd = doblete de dobletes dobles, m = multiplete, ax. = axial, ecuat. = ecuatorial.

PREPARACIÓN

- 30
- Preparación de los intermedios para los ejemplos descritos más abajo:

Preparación 1:

- 35
- 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[[[(2R,4R,5S,6S)-4,5-dihidroxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-7-hidroxi-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclotetradecan-4-ilo.



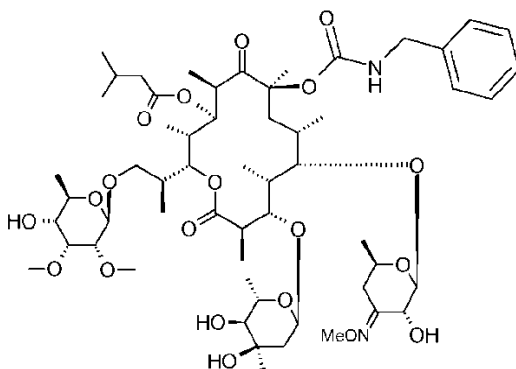
Se colocan 12 g de secunamicina (A) en 175 ml de MeOH con agitación, y después se añaden, en este orden, 5,3 ml de TEA, y 3 g de hidrocloreto de metilhidroxilamina. La agitación se continúa a RT durante 20 horas, y después el MeOH se separa mediante evaporación a vacío. El producto de la reacción bruto se recoge en 150 ml de DCM y se lava con 100 ml de agua y después con 100 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases acuosas se extraen con 150 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran a vacío. Se suspenden 12,7 g del producto obtenido en 70 ml de una mezcla de éter de petróleo (40-60°C)/isopropanol (2/1). La mezcla se calienta hasta 70°C, la materia insoluble se separa mediante filtración mientras está caliente, y el producto se deja precipitar entonces a RT durante 20 horas. Se separa mediante filtración por succión y se enjuaga con 20 ml de una mezcla de éter de petróleo (40-60°C)/isopropanol (2/1). El precipitado se seca a vacío a 35°C para dar 10,62 g de producto esperado.

MS: método c

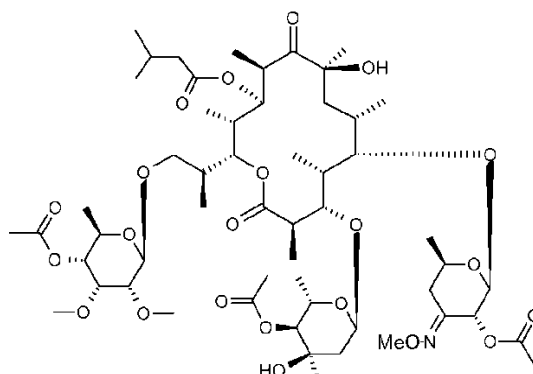
Tiempo de retención Tr (min.) = 4,87; $[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z 1014; $[\text{M}-\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1036. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 0,81 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,93 a 1,01 (m, 15 H); 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H); 1,09 a 1,23 (m, 9 H); 1,27 (d, J=6,0 Hz, 3 H); 1,28 (d, J=6,0 Hz, 3 H); 1,24 (s, 3H); 1,44 (dd, J=10,8 y 14,4 Hz, 1 H); 1,68 a 1,76 (m, 2 H); 1,81 (d, J=14,4 Hz, 1 H); 1,88 (dd, J=11,5 y 15,9 Hz, 1 H); 1,96 a 2,06 (m, 3 H); 2,07 a 2,20 (m, 4 H); 2,73 (quint, J=7,0 Hz, 1 H); 2,81 (t, J=9,0 Hz, 1 H); 2,89 a 2,97 (m, 2 H); 3,03 (ddd, J=2,5 y 7,3 y 9,5 Hz, 1 H); 3,28 (q, J=6,8 Hz, 1 H); 3,34 a 3,36 (m, 2 H); 3,37 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (dq, J=6,2 y 9,4 Hz, 1 H); 3,60 (s, 1 H); 3,62 a 3,65 (m, 1 H); 3,66 (t, J=2,5 Hz, 1 H); 3,71 a 3,77 (m, 1 H); 3,78 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,81 a 3,84 (m, 1 H); 3,87 (m, 1 H); 4,39 a 4,46 (m, 3 H); 4,50 (s, 1 H); 4,72 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 4,78 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 4,84 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 4,87 (d, J=3,8 Hz, 1 H); 5,29 (d, J=4,4 Hz, 1 H).

Preparación 2: carbamato de bencilo

3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoyl)oxi]-12-[[[(2R,4R,5S,6S)-4,5-dihidroxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacioclotetradecan-4-ilo.



Preparación 2.1:



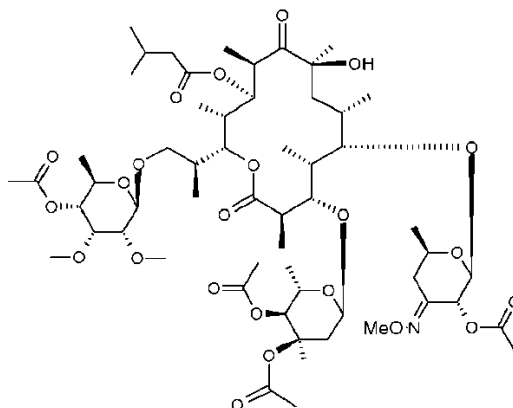
Se colocan 8,6 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 en 86 ml de piridina, y se añaden 8,27 ml de anhídrido acético. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y la piridina se concentra entonces a vacío. Se añaden 150 ml de DCM, y la mezcla resultante se lava con 120 ml de disolución 1 N de HCl y después con 100 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases acuosas se extraen con 150 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad. Se obtienen 9,75 g del producto esperado.

MS: método a

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,27; [M+Na]⁺: m/z 1140.

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,81 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,91 a 1,01 (m, 15 H); 1,02 (s, 3 H); 1,03 a 1,22 (m, 12 H); 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3 H); 1,24 (s, 3 H); 1,50 (dd, J=10,5 y 14,5 Hz, 1H); 1,72 a 1,94 (m, 6 H); 1,96 a 2,20 (m, 8 H); 2,22 a 2,28 (m, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 2,77 (m, 1 H); 3,02 (dd, J=2,7 y 8,2 Hz, 1 H); 3,08 (m, 1 H); 3,26 (q, J=7,2 Hz, 1 H); 3,36 (m, 1 H); 3,39 (s, 3 H); 3,41 (s, 3H); 3,45 (m, 1 H); 3,63 a 3,72 (m, 2 H); 3,76 (s ancho, 4 H); 3,80 (m, 1 H); 3,85 (t, J=2,7 Hz, 1 H); 4,21 (m, 1 H); 4,27 (s, 1 H); 4,35 (dd, J=2,7 y 10,3 Hz, 1 H); 4,42 (m, 2 H); 4,52 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 4,63 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 4,69 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 4,75 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 4,93 (d, J = 4,0 Hz, 1 H); 5,00 (d, J=7,3 Hz, 1 H).

Preparación 2.2:



Se coloca 1 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1 en 20 ml de piridina en un reactor de microondas, y se añaden 1 ml de anhídrido acético y 50 mg de 4-dimetilaminopiridina. La disolución se calienta durante 2 horas a 155°C mediante microondas. El medio de reacción se vierte en 50 ml de DCM y se lava con 30 ml de disolución 1 N de HCl y después con 30 ml de agua. Las fases acuosas se extraen dos veces con 50 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. El residuo, 1,1 g de una espuma marrón, se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (50 g de sílice 15-40 μm), eluyendo con una mezcla 40/60 de EtOAc/heptano. Se obtienen 0,69 g del compuesto esperado.

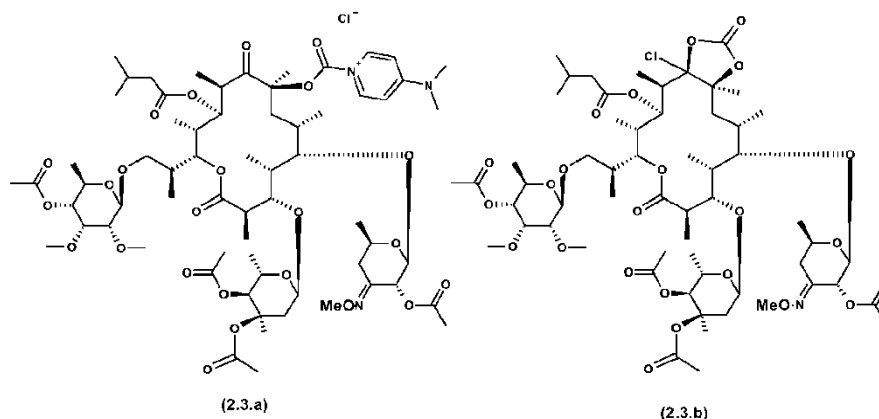
MS: método a

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,29; [M+Na]⁺: m/z 1182.

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,81 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,91 a 1,02 (m, 18 H); 1,06 (m, 6 H); 1,20 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 1,29 a 1,26 (m, 6 H); 1,35 (s, 3 H); 1,44 (dd, J=10,5 y 14,5 Hz, 1H); 1,79 (m, 1 H); 1,84 a 2,09 (m, 15 H); 2,21 a 2,28 (m, 6 H); 2,73 (m, 1 H); 3,02 (dd, J=2,7 y 7,8 Hz, 1 H); 3,06 a 3,20 (m, 3 H); 3,35 a 3,42 (m, 8 H); 3,60 a 3,69 (m, 2 H); 3,77 (s ancho, 4 H); 3,80 (m, 1 H); 3,85 (t, J=2,7 Hz, 1 H); 4,26 (m, 1 H); 4,36 (dd,

J=2,7 y 9,9 Hz, 1 H); 4,48 a 4,53 (m, 3 H); 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,73 a 4,80 (m, 2 H); 4,87 (d, J=4,3 Hz, 1 H); 5,00 (d, J=7,2 Hz, 1 H).

Preparación 2.3:



- 5 3,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 disuelto en 140 ml de DCM y 3,6 ml de piridina se colocan en argón con agitación. La disolución amarilla obtenida se enfría hasta -10°C, seguido de la adición rápida de cloroformiato de triclorometilo (difosgeno), y la agitación se continúa a -10°C durante 3 horas. Después se añaden 0,368 g de 4-dimetilaminopiridina disuelta en 10 ml de DCM. El medio de reacción se mantiene a -5°C durante otros 30 minutos y después se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 20 horas.
- 10 El disolvente se separa mediante evaporación, y se añaden 150 ml de EtOAc al producto de la reacción bruto. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, y el precipitado formado se separa entonces mediante filtración. Se enjuaga con 70 ml de EtOAc, y el filtrado se evapora hasta sequedad a vacío. Se obtienen 3,92 g de una mezcla de los compuestos esperados (estructuras **2.3.a** y **2.3.b**). La mezcla se usa según se obtiene para el siguiente paso.

15 Preparación 2.4:

a) Condensación de la amina (bencilamina)

- Se colocan 1,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 en 30 ml de DMF en un matraz de fondo redondo de 100 ml, y después se añaden 0,61 ml de bencilamina. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, seguido de adición de 100 g de hielo y 100 ml de agua. El precipitado formado se separa mediante filtración por succión y se lava con una cantidad mínima de agua. Tras secar en un horno a vacío a 35°C, se obtienen 1,18 g del compuesto esperado.

b) Desprotección

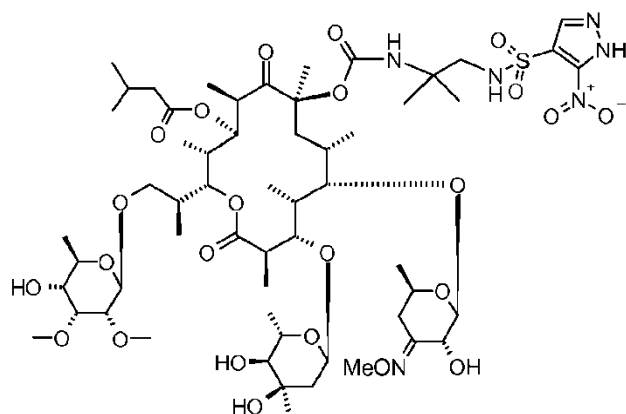
- Se colocan 1,18 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 20 ml de MeOH, y se añaden 0,63 g de K₂CO₃. El medio heterogéneo se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtra a través de un embudo sinterizado nº 4. El filtrado se recoge en 100 ml de EtOAc y se lava con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,05 g de compuesto bruto, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre una columna Merck (30 g de sílice 15-40 µm) con un gradiente de elución de EtOAc/heptano 30/70 hasta 60/40. Se obtienen 0,466 g del producto esperado.

MS: método c

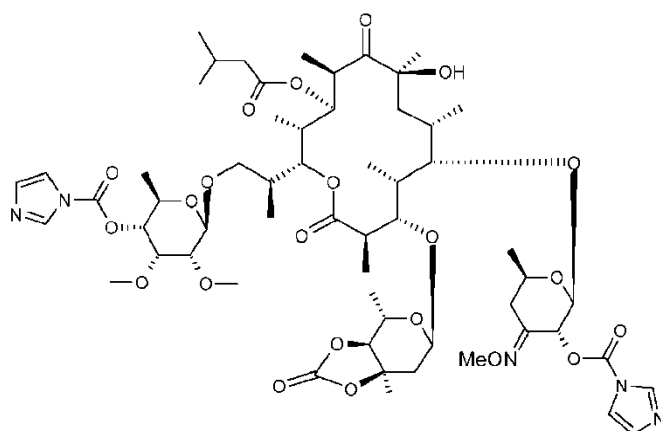
- 30 Tiempo de retención Tr (min.) = 5,21; [M+H]⁺: m/z 1125; pico base: m/z 981 [M-H+HCO₂H]⁻: m/z 1169.

- Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆):** 0,80 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,92 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,96 a 1,02 (m, 9 H); 1,05 (m, 6 H); 1,08 a 1,25 (m, 9 H); 1,28 (m, 6 H); 1,67 a 2,28 (m, 10 H); 1,73 (s, 3 H); 2,28 (d, J=6,8 Hz, 2 H); 2,59 a 2,67 (m, 1 H); 2,80 (t, J=8,8 Hz, 1 H); 2,92 (dd, J=2,7 y 8,2 Hz, 1 H); 2,94 a 3,06 (m, 3 H); 3,27 a 3,35 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 3,45 (s, 3 H); 3,49 a 3,56 (m, 1 H); 3,60 a 3,72 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 3,82 (m, 1 H); 3,87 (d ancho, J=5,4 Hz, 1 H); 4,01 a 4,27 (m, 3 H); 4,34 a 4,39 (m, 2 H); 4,45 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 4,50 a 4,57 (m, 2 H); 4,85 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 4,93 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 5,23 (s ancho, 1 H); 7,28 a 7,36 (m, 6 H).

Preparación 3:



Preparación 3.1:



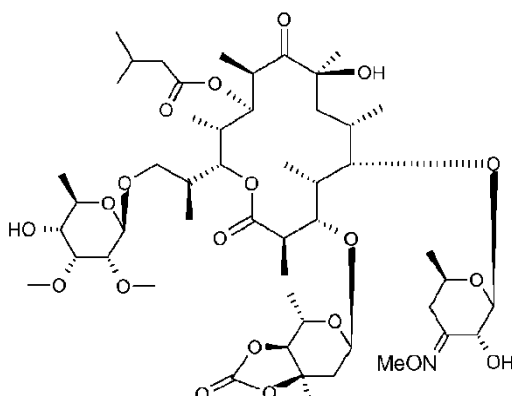
- 5 Se colocan 11,1 g del compuesto preparado en la Preparación 1 en 220 ml de tolueno. Se añaden 9,07 g de 1,1'-carbonyldiimidazol, y el medio de reacción se calienta entonces a 60°C durante 45 minutos. Se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, y el precipitado se separa mediante filtración y se lava con tolueno. La fase toluénica se lava con 100 ml de agua y después se seca sobre MgSO₄. Después de filtrar, el disolvente se separa mediante evaporación hasta sequedad, y se recuperan 14,26 g del producto esperado.

MS: método a

- 10 Tiempo de retención Tr (min.) = 1,22; [M+H]⁺: m/z 1206; [M-H+HCOOH]⁻: m/z 1250.

- 15 **Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆):** 0,80 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,83 (d, J=7,3 Hz, 3 H); 0,90 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,98 (dt, J=3,2 y 6,4 Hz, 9 H); 1,03 (d, J = 7,3 Hz, 3 H); 1,23 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 1,24 (t, J=2,9 Hz, 6 H); 1,29 (d, J=5,9 Hz, 3 H); 1,53 (m, 4 H); 1,78 (m, 1 H); 1,84 a 1,91 (m, 1 H); 1,98 (m, 1 H); 2,02 a 2,21 (m, 3 H); 2,26 (m, 3 H); 2,21 (m, 1 H); 2,34 (dd, J=5,9 y 14,2 Hz, 1 H); 2,73 (dq, J=7,2 y 7,3 Hz, 1 H); 3,08 a 3,27 (m, 3 H); 3,38 (m, 1 H); 3,41 (s, 3 H); 3,44 (s, 3 H); 3,56 (d, J=5,9 Hz, 1 H); 3,66 a 3,74 (m, 5 H); 3,78 (ddd, J=2,9 y 6,0 y 11,6 Hz, 1 H); 3,96 (m, 1 H); 4,07 a 4,20 (m, 3 H); 4,39 (s, 1 H); 4,58 (m, 2 H); 4,63 (d, J=9,3 Hz, 1 H); 4,76 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 4,91 (s, 2 H); 5,22 (d, J=6,8 Hz, 1 H); 7,22 (d, J=10,3 Hz, 2 H); 7,61 (d, J=1,5 Hz, 2 H); 8,29 (d, J=8,8 Hz, 2 H).

Preparación 3.2:



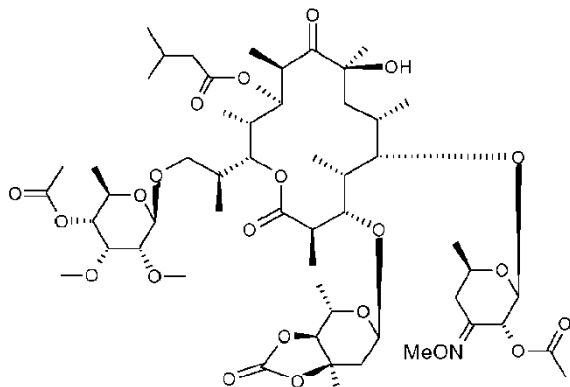
Se colocan 14,01 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 en 140 ml de THF, se añaden 34,8 ml de disolución 1N de HCl, y la agitación se continúa durante 24 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 200 ml de DCM y se lava con 100 ml de agua y después con 100 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas se extraen con 200 ml de DCM, y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 11,48 g del producto esperado.

MS: método a

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,29; [M+Na]⁺: m/z 1040; [M-H + HCOOH]⁻: m/z 1062.

- 10 **Espectro de RMN de 1H (400 MHz, en ppm, DMSO-d₆):** 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 0,95 (m, 15 H); 1,03 a 1,27 (m, 12 H); 1,23 (s, 3 H); 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 3 H); 1,45 (m, 1 H); 1,52 (s, 3 H); 1,78 a 1,89 (m, 2 H); 1,90 a 2,24 (m, 8 H); 2,37 (dd, J = 5,2 y 13,9 Hz, 1 H); 2,79 (m, 2 H); 2,91 (m, 1 H); 3,03 (ddd, J = 2,7 y 6,8 y 9,5 Hz, 1 H); 3,23 (q, J = 6,7 Hz, 1 H); 3,32 (m enmascarado, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 2 H); 3,63 a 3,72 (m, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,92 (t, J = 3,9 Hz, 1 H); 4,00 (ddd, J = 3,2 y 6,2 y 11,7 Hz, 1 H); 4,08 (m, 1 H); 4,25 (m, 1 H); 4,34 (s, 1 H); 4,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 4,63 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 4,68 (d, J = 4,2 Hz, 1 H); 4,76 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 4,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 4,98 (dd, J = 5,2 y 9,0 Hz, 1 H); 5,43 (d, J = 3,9 Hz, 1 H).

Preparación 3.3:



- 20 Se colocan 11,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 en 114 ml de piridina, y después se añaden 7,4 ml de anhídrido acético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La piridina se separa mediante evaporación a vacío, y se añaden 200 ml de DCM a la mezcla de reacción bruta. La mezcla resultante se lava con 150 ml de disolución 1 N de HCl y después con 150 ml de agua. Las fases acuosas se extraen dos veces con 200 ml de DCM, y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 12,2 g de compuesto, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre una columna Merck (400 g de sílice 15-40 μm), eluyendo con una mezcla de EtOAc/heptano 45/55. Se recuperan 8,6 g del producto esperado.

MS: método a

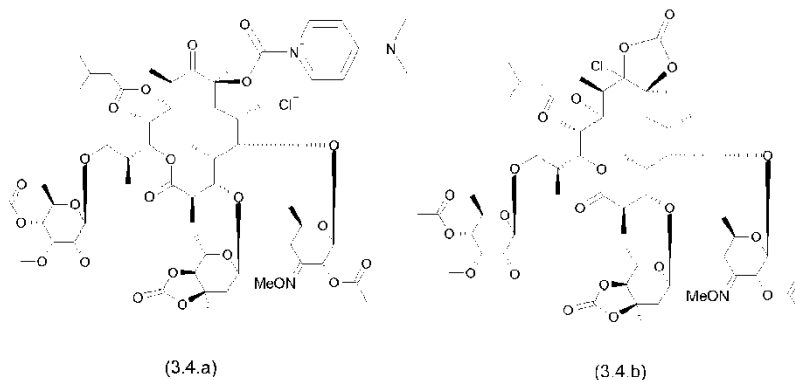
Tiempo de retención Tr (min.) = 1,29;

[M+H]⁺: m/z 1102; [M-H+HCOOH]⁻: m/z 1146.

- 30 **Espectro de RMN de 1H (400 MHz, en ppm, DMSO-d₆):** 0,81 (d, J = 7,3 Hz, 3 H); 0,95 (m, 15 H); 1,06 (m, 6 H); 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); 1,24 (s, 3 H); 1,29 (d, J = 3,9 Hz, 3 H); 1,41 a 1,54 (m, 4H); 1,77 a 1,91 (m,

2 H); 1,96 a 2,09 (m, 10 H); 2,21 a 2,23 (m, 4 H); 2,36 (m, 1 H); 2,79 (m, 1 H); 3,02 (m, 2 H); 3,23 (m, 1 H); 3,35 (m, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,41 (s, 3 H); 3,52 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 3,64 a 3,73 (m, 2 H); 3,74 a 3,83 (m, 5 H); 3,86 (s ancho, 1 H); 4,06 a 4,24 (m, 2 H); 4,33 a 4,40 (m, 2 H); 4,52 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 4,65 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 4,76 (m, 2 H); 4,97 (dd, J=5,3 y 8,9 Hz, 1 H); 5,02 (d, J=6,2 Hz, 1 H).

5 Preparación 3.4:

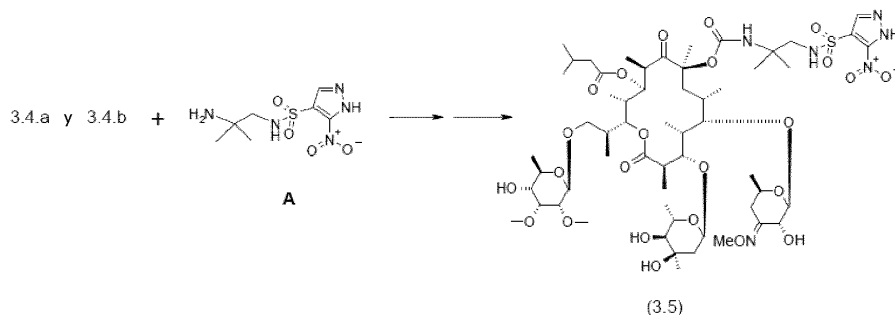


Se colocan 4 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en argón, en 190 ml de DCM, y se añaden 4,12 ml de piridina. La disolución se enfría hasta -20°C , seguido de adición, en una única porción, de 0,8 ml difosgeno, y la agitación se continúa a -20°C durante 3 horas. Se añaden 0,443 g de 4-dimetilaminopiridina, mientras todavía está a -20°C , después la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 20 horas. El DCM se separa mediante evaporación a vacío, y el producto de la reacción bruto se recoge en 150 ml de EtOAc y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado formado se separa mediante filtración y se enjuaga con 80 ml de EtOAc. El filtrado se evapora hasta sequedad a vacío, se obtienen 4,7 g de los compuestos esperados (estructuras 3.4.a y 3.4.b) como una mezcla, y la mezcla se usa según se obtiene para el siguiente paso.

15 MS: método a

Tiempo de retención 3.4.a: Tr (min.) = 1,2 [M+H]⁺: 1251; 3.4.b: Tr (min.) = 1,3 [M+Na]⁺: 1187.

Preparación 3.5:



a) Condensación de la amina A.

0,64 g de la mezcla de compuestos obtenida en la Preparación 3.4 se disuelven en 16 ml de DMF, seguido de la adición de 401 mg de dihidrocloruro de N-(2-amino-2-metilpropil)-5-nitro-1H-pirazol-4-sulfonamida (preparado según el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 2009/29439 A1) y 374 μl de TEA. La mezcla se agita durante 4 días a temperatura ambiente, y después se añaden 75 ml de EtOAc. La mezcla se lava con 50 ml de agua y después con 50 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,7 g de compuesto, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (Merck, 30 g de sílice 15-40 μm), eluyendo con una mezcla de heptano/EtOAc 60/40. Se obtienen 147 mg del compuesto esperado.

b) Desprotección

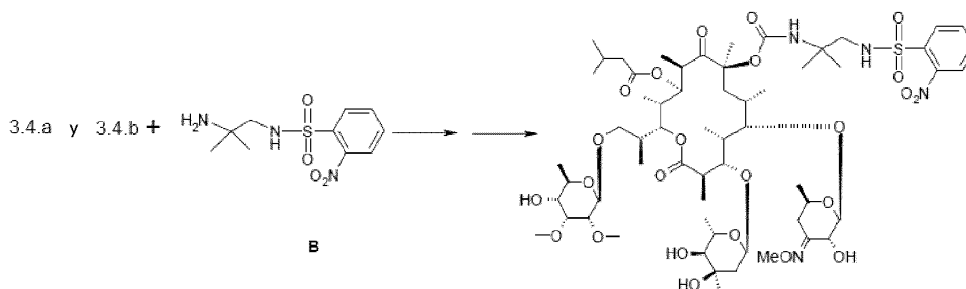
140 mg del compuesto obtenido en la etapa anterior se colocan en 3 ml de MeOH. Se añaden 70 mg de K_2CO_3 a la disolución obtenida. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se añaden 15 ml de EtOAc. La mezcla se lava con 10 ml de agua y después con 10 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se obtienen 0,114 g del producto esperado.

MS: método b

ES⁺: m/z 1137 (pico base)

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,79 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,93 (m, 9 H); 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,20 (m, 18 H); 1,27 (m, 9 H); 1,64 (s, 3 H); 1,80 (m, 5 H); 1,99 (m, 4 H); 2,23 (m, 3 H); 2,65 (m, 2 H); 2,82 (m, 2 H); 2,96 (m, 5 H); 3,30 (m enmascarado, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,40 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 3,46 (s, 3H); 3,51 (m, 1 H); 3,60 (m, 2 H); 3,67 (m, 2 H); 3,78 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,85 (m, 1 H); 4,08 (s ancho, 1 H); 4,36 (m, 2 H); 4,44 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 4,56 (m, 2 H); 4,80 (d, J=6,4 Hz, 1 H); 4,99 (d ancho, J=2,0 Hz, 1 H); 5,09 (d, J=3,9 Hz, 1 H); 6,33 (s, 1 H); 6,86 (m, 1 H); 8,07 (s ancho, 1 H); 14,52 (m, 1 H).

Preparación 4:



a) Condensación de la amina B

0,64 g de la mezcla de compuestos obtenida en la Preparación 3.4 se colocan en 15 ml de DMF. Se añaden 462 mg de hidrocloreto de N-(2-amino-2-propilmetil)-2-nitrobenzenosulfonamida (preparado según el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 2009, vol. 50, 28, p. 4050 - 4053) y después 249 µl de TEA a la disolución obtenida. La mezcla se agita durante 3 días a temperatura ambiente, y después se añaden 75 ml de EtOAc. La mezcla se lava con 50 ml de agua y después con 50 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,57 g de compuesto, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre sílice (30 g de sílice 15-40 µm), eluyendo con una mezcla de heptano/EtOAc 55/45.

Se obtienen 0,25 g del compuesto esperado.

b) Desprotección

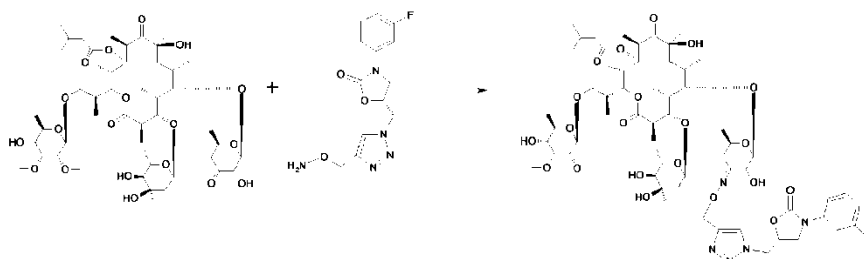
0,24 g del compuesto obtenido en la etapa anterior se colocan en 4 ml de MeOH. Se añaden 119 mg de carbonato de potasio a la disolución obtenida. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden 20 ml de EtOAc, y la mezcla se lava con 10 ml de agua y después con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,197 g del producto esperado.

MS: método b

ES⁺: m/z 1147 (pico base)

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,79 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,90 a 0,95 (m, 9 H); 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,04 a 1,24 (m, 18 H); 1,25 a 1,20 (m, 9 H); 1,64 (s, 3 H); 1,67 a 1,88 (m, 5 H); 1,92 a 2,05 (m, 4 H); 2,09 a 2,28 (m, 3 H); 2,65 (m, 1 H); 2,81 (t, J=9,0 Hz, 1 H); 2,89 a 3,22 (m, 6 H); 3,31 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,40 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 3,45 (s, 3 H); 3,51 (m, 1 H); 3,59 a 3,63 (m, 2 H); 3,65 a 3,71 (m, 2 H); 3,78 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,85 (dd, J=4,7 y 6,5 Hz, 1 H); 4,07 (s ancho, 1 H); 4,36 (d, J=6,5 Hz, 1 H); 4,38 (d, J=8,9 Hz, 1 H); 4,43 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 4,52 a 4,61 (m, 2 H); 4,83 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 4,99 (d ancho, J=2,9 Hz, 1 H); 5,21 (d ancho, J=4,7 Hz, 1 H); 6,32 (s ancho, 1 H); 7,77 a 8,05 (m, 5 H).

Preparación 5:



Se añaden 400 mg de secuanamicina (A), 180 mg de (R)-5-((4-((aminooxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (preparada según el procedimiento descrito en Journal de Carbohydrate Chemistry, 2006, vol. 25, p. 407 - 425) y 10 ml de MeOH. La disolución obtenida se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de DCM. La mezcla se lava con 20 ml de HCl 1 M y después con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra a través de un embudo sinterizado y después se evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (Merck, 15-40 µm, 20 g), eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH 95/5. Se recuperan 205 mg del compuesto esperado.

MS: método b

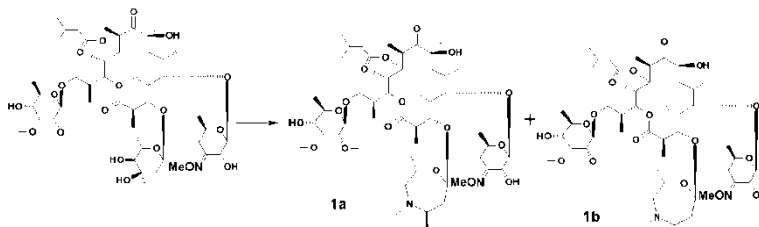
ES-: [M-H+HCO₂H]-: m/z 1296.

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,81 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,96 (d, J=6,4 Hz, 9 H); 1,00 (m, 6 H); 1,07 (d, J=7,3 Hz, 3 H); 1,08 a 1,23 (m, 9 H); 1,27 (m, 6 H); 1,24 (s, 3 H); 1,46 (m, 1 H); 1,69 a 1,75 (m, 2 H); 1,79 a 1,91 (m, 2 H); 1,95 a 2,20 (m, 7 H); 2,73 (m, 1 H); 2,81 (m, 1 H); 2,89 a 2,97 (m, 2 H); 3,03 (m, 1 H); 3,29 (c ancho, J=6,8 Hz, 1 H); 3,27 a 3,38 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,37 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,60 (s ancho, 1 H); 3,62 a 3,68 (m, 2 H); 3,72 (m, 1 H); 3,76 a 3,85 (m, 2 H); 3,86 a 3,94 (m, 2 H); 4,26 (t, J=9,3 Hz, 1 H); 4,38 a 4,46 (m, 3 H); 4,50 (s, 1 H); 4,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 4,78 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 4,82 (m, 3 H); 4,89 (d ancho, J=3,8 Hz, 1 H); 5,20 (s, 2 H); 5,22 a 5,20 (m, 2 H); 6,97 (dt, J=2,2 y 8,4 Hz, 1 H); 7,27 (d ancho, J=8,4 Hz, 1 H); 7,37 a 7,51 (m, 2 H); 8,22 (s, 1 H).

EJEMPLO 1: Compuesto 1

Compuesto 1-a: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-hidroxi-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)oxaciclotetradecan-4-ilo.

Compuesto 1-b: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-hidroxi-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)oxaciclotetradecan-4-ilo.



3 g del compuesto de Preparación 1 se colocan en 68 ml de MeOH. El medio de reacción se enfría en un baño de hielo hasta una temperatura de +4°C, seguido de la adición gota a gota de una disolución de 3,23 g de peryodato de sodio en 68 ml de agua. La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente.

El medio se satura con NaCl y se filtra, y el filtrado se extrae con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y finalmente concentran a presión reducida. El residuo oleoso obtenido se disuelve, en argón, en 680 ml de MeOH. El pH se ajusta a 7 mediante adición de ácido acético, seguido de adición de metilamina 2 M disuelta en 12,1 ml de THF. El pH se mantiene a 7 con ácido acético. Tras agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 0,95 g de NaBH₃CN en una única porción, y la mezcla se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se filtra y se enjuaga con MeOH. El filtrado se concentra a presión reducida y después se recoge en 600 ml de DCM. La mezcla resultante se lava con disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 60 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se purifican 3,5 g de producto mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (150 g de sílice 15-40 µm) con un gradiente de elución 100/0 hasta 90/10 DCM/MeOH. Se obtienen 530 mg de diastereoisómero **1-a**, 380 mg de diastereoisómero **1-b** y 661 mg de una mezcla de los dos isómeros.

Compuesto 1-a:

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,26; [M+H]⁺: m/z 989; [M-H+HCO₂H]-: m/z 1033 (pico base).

Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,79 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,89 a 1,01 (m, 15 H); 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,05 a 1,20 (m, 9 H); 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3 H); 1,23 (d, J=6,2 Hz, 3 H); 1,24 (s, 3H); 1,48 (dd, J=11,4 y 14,7 Hz, 1 H); 1,70 a 2,08 (m, 8 H); 2,20 a 2,22 (m, 3 H); 2,28 (s ancho, 3 H); 2,36 (m, 1 H); 2,57 (m, 1 H); 2,70 (d,

$J=13,6$ Hz, 1 H); 2,75 (m, 1 H); 2,83 (dd, $J=2,9$ y 16,6 Hz, 1 H); 2,92 (dd, $J=2,7$ y 8,0 Hz, 1 H); 3,03 (m, 1 H); 3,22 (q, $J=6,8$ Hz, 1 H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,58 a 3,72 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 3,89 (m, 2 H); 4,26 (m, 1 H); 4,31 (s, 1 H); 4,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 4,65 (d ancho, $J=9,8$ Hz, 1 H); 4,70 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H); 4,74 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H); 4,86 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H); 4,93 (dd, $J=3,2$ y 9,5 Hz, 1 H); 5,33 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H).

Compuesto 1-b:

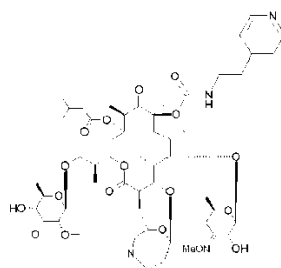
MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,26; $[M-H+HCO_2H]^-$: m/z 1033 (pico base).

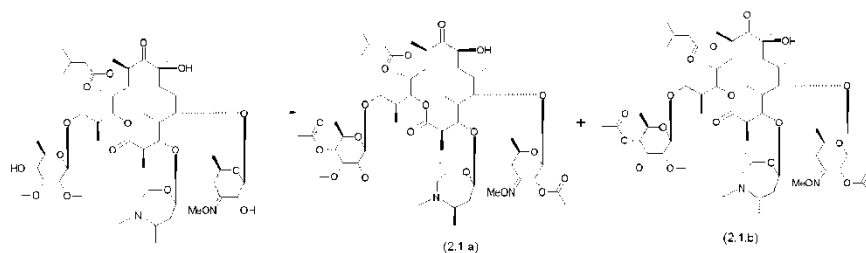
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO- d_6): 0,82 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 0,91 a 1,32 (m, 36 H); 1,44 a 1,51 (m, 1 H); 1,80 a 1,87 (m, 1 H); 1,96 a 2,37 (m, 10 H); 2,76 a 2,80 (m, 2 H); 2,77 (s, 3 H); 2,85 (dd, $J=3,2$ y 16,8 Hz, 1 H); 2,93 (dd, $J=2,7$ y 8,0 Hz, 1 H); 3,00 a 3,07 (m, 2 H); 3,22 a 3,28 (m, 1 H); 3,28 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H); 3,31 a 3,36 (m, 1 H); 3,40 (s, 3 H); 3,48 (s, 3 H); 3,51 a 3,58 (m, 2 H); 3,64 a 3,70 (m, 2H); 3,82 (s, 3 H); 3,86 a 3,90 (m, 1 H); 3,94 a 4,02 (m, 2 H); 4,31 a 4,37 (m, 1 H); 4,47 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H); 4,66 a 4,77 (m, 3 H); 5,22 (dd, $J=5,8$ y 8,9 Hz, 1 H).

EJEMPLO 2: Compuesto 2

3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi)propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-7-[[[2-(piridin-4-il)etil]carbamoil]oxi]-12-[[[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo];



Etapas 21:



660 mg de la mezcla de diastereoisómeros preparada en Ejemplo 1 se colocan en 14,7 ml de piridina. Se añaden 631 μ l de anhídrido acético. Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se añaden 189 μ l de anhídrido acético, y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se concentra a vacío, y el residuo se recoge en 200 ml de DCM. La mezcla resultante se lava con disolución 1N de HCl (3 x 5 ml) y después con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml) y finalmente con disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 5 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se obtienen 756 mg de producto bruto, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (15-40 μ m sílice) con un gradiente de elución de DCM/MeOH 100/0 hasta 95/5. Se obtienen 287 mg de diastereoisómero **2.2.a** y 266 mg de diastereoisómero **2.2.b**.

Compuesto 2.1.a:

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,46; $[M+H]^+$: 1073

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO- d_6): 0,79 (s, 3 H); 0,91 (m, 6 H); 0,97 (m, 9 H); 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 1,07 (m, 12 H); 1,29 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H); 1,24 (s, 3 H); 1,49 (dd, $J=11,7$ y 14,5 Hz, 1 H); 1,82 (m, 4 H); 1,98 (m, 4 H); 2,05 (s, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 2,26 (m, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 2,44 (dd, $J=9,9$ y 14,4 Hz, 1 H); 2,64 (m, 1 H); 2,74 (m, 2 H); 3,03 (m, 2 H); 3,22 (q, $J=6,7$ Hz, 1 H); 3,35 (dd, $J=4,9$ y 10,2 Hz, 1 H); 3,39 (s, 3 H); 3,41 (s, 3 H); 3,55 (d,

J=8,0 Hz, 1 H); 3,67 (m, 2 H); 3,79 (m, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 3,86 (t, J=2,7 Hz, 1 H); 4,24 (m, 1 H); 4,31 (s, 1 H); 4,37 (dd, J=2,5 y 9,9 Hz, 1 H); 4,52 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 4,65 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 4,76 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 4,79 (d, J=6,8 Hz, 1 H); 4,88 (dd, J=3,4 y 8,6 Hz, 1 H); 5,01 (d, J=6,8 Hz, 1 H).

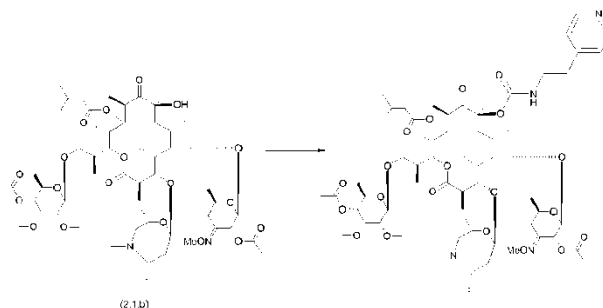
Compuesto 2.1.b:

5 MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,46; [M+H]⁺: 1073

10 **Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, en DMSO-d₆ + TFA + AcOD)** : 0,82 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,95 (m, 15 H); 1,06 (m, 9 H); 1,20 (m, 6 H); 1,25 (s, 3 H); 1,30 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 1,48 (m, 1 H); 1,84 (m, 1 H); 1,94 a 2,36 (m, 10 H); 2,08 (s, 6 H); 2,75 (m, 1 H); 2,76 (s, 3 H); 3,06 (m, 3 H); 3,25 (q, J=6,5 Hz, 1 H); 3,20 (d, J=13,7 Hz, 1 H); 3,37 (dd, J=4,7 y 9,7 Hz, 1 H); 3,40 (s, 3 H); 3,43 (s, 3 H); 3,54 (m, 1 H); 3,60 (m, 1 H); 3,68 a 3,77 (m, 2 H); 3,81 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,87 (t, J=2,4 Hz, 1 H); 3,91 (m, 1 H); 4,26 (m, 1 H); 4,38 (dd, J=2,4 y 9,9 Hz, 1 H); 4,54 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 4,67 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 4,72 (m, 2 H); 5,04 (d, J=6,6 Hz, 1 H); 5,09 (dd, J=5,2 y 8,9 Hz, 1 H).

Etapa 2.2:



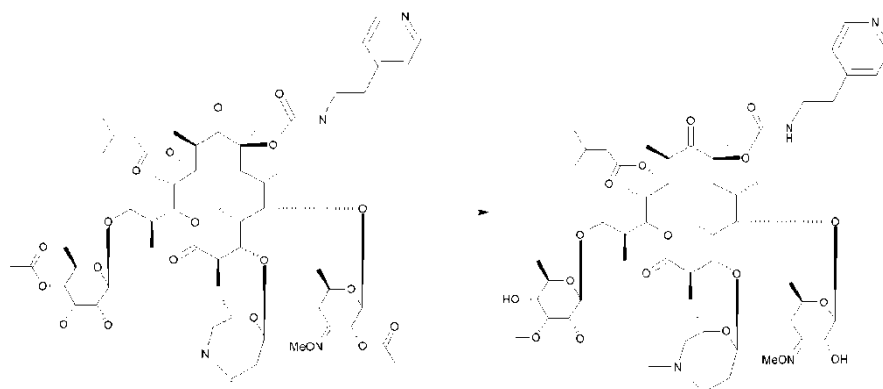
15 50 mg del diastereoisómero 2.1.b de la etapa anterior se colocan, en argón, en 2 ml de DCM y 65 µl de piridina. La disolución incolora se enfría hasta -10°C. Después de que se añaden 10 µl de cloroformiato de triclorometilo, la agitación se continúa a -10°C durante 3 horas, y después se añaden 5,7 mg (46,67 µmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa entonces durante 20 horas. La mezcla resultante se concentra a vacío, el residuo se recoge en 5 ml de EtOAc, y la materia insoluble se separa mediante filtración y se enjuaga con 2 ml de EtOAc. El filtrado se concentra a vacío. Se disuelven 55 mg del compuesto obtenido en 2 ml de DMF. Después se añaden 53,4 mg de 4-(2-aminoetil)piridina, y la mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El medio se vierte sobre una mezcla de hielo/agua. La mezcla resultante se filtra por succión, y el precipitado formado se seca entonces a vacío. Se obtienen 34 mg del producto esperado.

25 MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,26 ES⁺: [M+2H]²⁺ m/z 611 (pico base); ES⁻: [M-H+HCO₂H]⁻ m/z 1265 (pico base)

30 **Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆)**: 0,79 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,89 a 1,21 (m, 30 H); 1,27 (m, 3 H); 1,64 a 2,28 (m, 12 H); 1,67 (s, 3 H); 2,07 (s, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 2,27 (s, 3 H); 2,44 (d, J=13,2 Hz, 1 H); 2,55 (m enmascarado, 1 H); 2,70 (m, 3 H); 2,85 (m, 1 H); 3,02 (m, 5 H); 3,35 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3H); 3,41 (s, 3 H); 3,67 (m, 3 H); 3,80 (m, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 3,86 (s, 1 H); 4,24 (m, 1 H); 4,37 (dd, J=2,2 y 9,9 Hz, 1 H); 4,52 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 4,57 (d, J=9,6 Hz, 1 H); 4,64 (d, J=9,3 Hz, 1 H); 4,75 (d, J=6,6 Hz, 1H); 4,96 (m, 1 H); 5,01 (d, J=6,6 Hz, 1 H); 6,89 (t ancho, J=5,4 Hz, 1 H); 7,28 a 7,23 (m, 2 H); 8,43 (d, J=5,5 Hz, 2 H)

Etapa 2.3:



32,5 mg del producto preparado en la etapa anterior se colocan en 2 ml de MeOH con 11 mg de K_2CO_3 . Tras agitar durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 20 ml de EtOAc al medio de reacción. La mezcla resultante se lava con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Tras la separación de las fases mediante sedimentación, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se obtienen 24 mg del compuesto esperado.

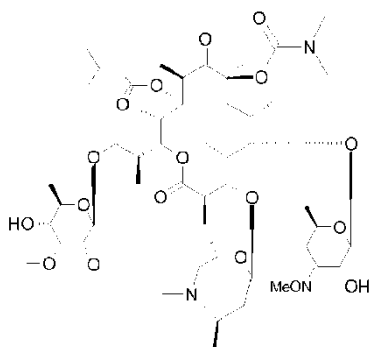
MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 0,97; $[M+2H]^{2+}$: 569 (pico base); $[M-H+HCO_2H]^-$: m/z 1181.

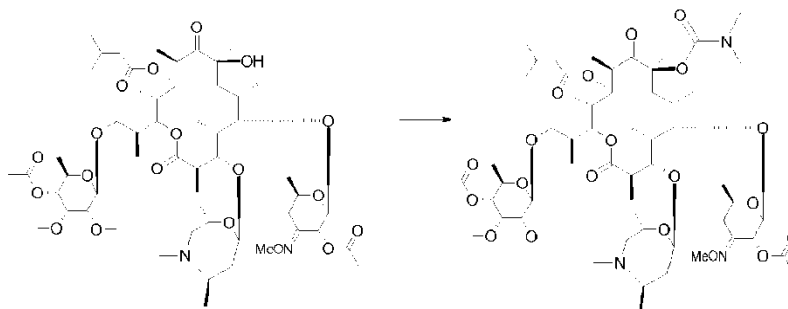
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, $DMSO-d_6$): 0,78 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H); 0,96 a 1,25 (m, 33 H); 1,64 a 1,87 (m, 6 H); 1,92 a 2,29 (m, 9 H); 2,25 (s, 3 H); 2,42 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H); 2,55 (m enmascarado, 1 H); 2,70 (m, 3 H); 2,85 (m, 2 H); 2,92 (dd, $J=2,3$ y 8,2 Hz, 1 H); 3,01 (m, 2 H); 3,22 (m, 2 H); 3,30 (m enmascarado, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,61 (m, 2 H); 3,68 (s ancho, 1 H); 3,80 (m, 4 H); 3,97 (m, 2 H); 4,28 (m, 1 H); 4,44 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 4,53 a 4,65 (m, 2 H); 4,69 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H); 4,86 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H); 4,99 (m, 1 H); 5,38 (d, $J=4,7$ Hz, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 7,23 (d, $J=5,2$ Hz, 2 H); 8,43 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H).

EJEMPLO 3: Compuesto 3

3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(dimetilcarbamoil)oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)oxaciclodecan-4-ilo.



Etapa 3.1:



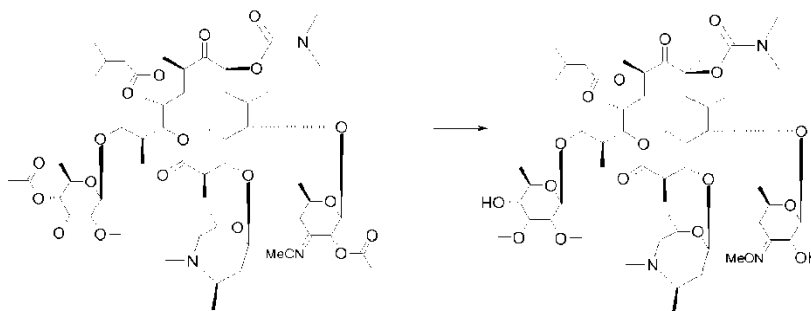
150 mg de compuesto **2.1.a** obtenido en la etapa 2.1 del Ejemplo 2 se colocan en 9 ml de DCM y 210 μ l de piridina en un matraz de fondo redondo de 30 ml, en argón. La disolución incolora se enfría hasta -10°C. Después se añaden 30 μ l de cloroformato de triclorometilo, y la agitación se continúa durante 3 horas a -10°C, seguido de la adición de 17 mg de 4-dimetilaminopiridina disuelta en 2 ml de DCM. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 20 horas. La mezcla resultante se concentra a vacío, el residuo se recoge en 4 ml de DMF, y después se añade hidrócloruro de dimetilamina (173 mg) disuelta en DMF (2 ml) y TEA (0,3 ml). El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vierte en una mezcla de hielo/agua, y el precipitado formado se separa mediante filtración por succión. Se recuperan 146 mg de producto, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (5 g de sílice 15-40 μ m), eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH 95/5. Se obtienen 93 mg del compuesto esperado.

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,33; $[M+H]^+$: 1144

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO- d_6): 0,79 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,92 (m, 6 H); 0,96 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 1,05 (m, 18 H); 1,27 a 1,29 (m, 3 H); 1,69 a 2,03 (m, 9 H); 1,71 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (m, 3 H); 2,21 (s, 3 H); 2,44 a 2,49 (m enmascarado, 1 H); 2,72 (m, 6 H); 2,84 (s ancho, 3 H); 3,03 (m, 3H); 3,33 (enmascarado, 1 H); 3,39 (s, 3 H); 3,42 (s, 3 H); 3,65 (m, 3 H); 3,77 (s, 3 H); 3,80 (m, 1 H); 3,86 (t, J=2,6 Hz, 1 H); 3,89 (d, J=4,3 Hz, 1 H); 4,20 (m, 1 H); 4,37 (dd, J=2,5 y 9,9 Hz, 1 H); 4,52 (d, J=8,0 Hz, 1H); 4,59 (d, J=10,2 Hz, 1 H); 4,69 (d, J=9,6 Hz, 1 H); 4,73 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 4,83 (dd, J=3,8 y 7,9 Hz, 1 H); 5,00 (d, J=7,3 Hz, 1 H).

Etapas 3.2:



90 mg del producto obtenido en la etapa anterior se colocan en 5,5 ml de MeOH y 32,6 mg de K_2CO_3 . Tras agitar durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 50 ml de EtOAc al medio de reacción. La mezcla resultante se lava con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Tras la separación de las fases mediante sedimentación, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se obtienen 50 mg del compuesto esperado.

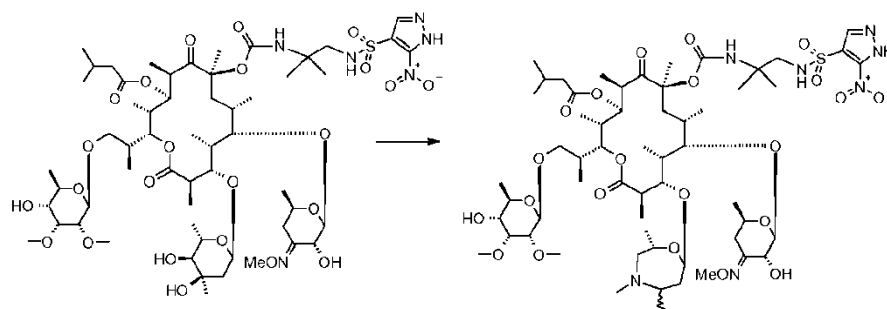
MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,22; $[M+H]^+$: 1060.

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO- d_6): 0,78 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,92 (m, 6 H); 0,96 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 1,01 a 1,24 (m, 21 H); 1,70 a 2,06 (m, 9 H); 1,71 (s, 3 H); 2,09 a 2,27 (m, 3 H); 2,29 (s, 3 H); 2,38 (dd, J=9,4 y 14,0 Hz, 1 H); 2,59 (m, 1 H); 2,79 (m, 9 H); 2,92 (dd, J=2,6 y 8,0 Hz, 1 H); 3,02 (m, 2 H); 3,30 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,46 (s, 3 H); 3,51 (m, 1 H); 3,63 (dd, J=4,4 y 9,6 Hz, 1 H); 3,67 (s ancho, 1 H); 3,71 (d, J=6,9 Hz, 1 H); 3,77 (d, J=5,4 Hz, 1 H); 3,83 (m, 4 H); 3,89 (t, J=4,9 Hz, 1 H); 4,21 (m, 1 H); 4,45 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 4,62 (m, 3 H); 4,88 (m, 2 H); 5,24 (d, J=4,6 Hz, 1 H).

EJEMPLO 4: Compuesto 4

3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-2-il)-10-(((2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-(((2-metil-1-(((5-nitro-1H-pirazol-4-il)sulfonil)amino)propan-2-il)carbamoil)oxi)-6,14-dioxo-12-(((2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il)oxi)oxacictetradecan-4-ilo.



102 mg del producto obtenido en la Preparación 3 se colocan en 2 ml de MeOH. La disolución se enfría hasta 0°C, y se añade una disolución de 86 mg de metaperyodato de sodio en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agita magnéticamente a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añaden 15 ml de DCM, y la mezcla se lava con 10 ml de agua y después con 10 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelven 86 mg de producto obtenido en MeOH (10 ml), la disolución se enfría hasta 0°C, y se añaden metilamina (84 µl de una disolución 2M en THF) y después ácido acético (9,7 µl). Tras agitar durante 10 minutos a 0°C, se añaden 13,34 mg de NaBH₃CN. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y después se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 20 horas. Se añaden 20 ml de DCM, y la mezcla se lava con 15 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con 15 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifican 0,12 g de producto obtenido mediante LC/MS preparativa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 15/85 hasta 95/5 que contiene 0,1% de TFA. Se recuperan las fracciones de masa 1278 a 1281. Las fases recuperadas se llevan a pH 8 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extraen con 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se obtienen 38 mg del producto esperado.

MS: método b

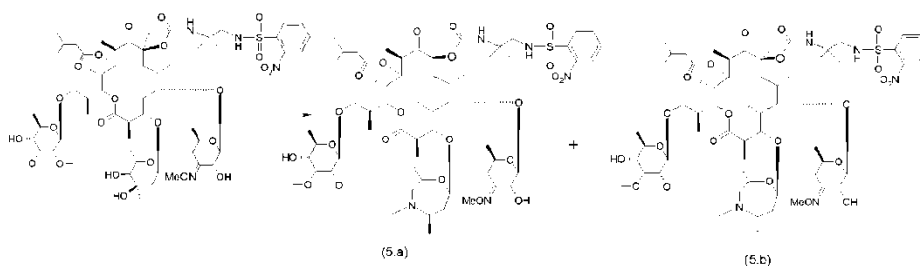
Tiempo de retención Tr (min.) = 1,06; [M+Na]⁺: 1278

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): mezcla 70/30 de los diastereoisómeros, 0,78 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,91 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,95 (m, 9 H); 1,02 a 1,26 (m, 27 H); 1,68 (s ancho, 3 H); 1,71 a 1,90 (m, 4 H); 1,93 a 2,21 (m, 8 H); 2,36 (s ancho, 2,2 H); 2,46 (s ancho, 0,9 H); 2,61 (m, 1 H); 2,69 a 3,06 (m, 9 H); 3,30 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,46 (s, 3 H); 3,49 a 3,64 (m, 2,3 H); 3,67 (t, J=2,6 Hz, 1 H); 3,72 (m, 1 H); 3,78 a 3,91 (m, 2,7 H); 3,80 (s, 3 H); 4,30 (m, 1 H); 4,45 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 4,57 a 4,67 (m, 3 H); 4,83 (d, J=6,8 Hz, 1 H); 4,96 (dd, J=3,0 y 9,2 Hz, 0,7 H); 5,04 (dd, J=4,8 y 8,6 Hz, 0,3 H); 5,26 (s ancho, 0,7 H); 5,36 (s ancho, 0,3 H); 6,32 (s ancho, 1 H); 6,70 m, 1 H); 7,89 a 7,93 (m, 1 H).

EJEMPLO 5: Compuesto 5

Compuesto 5-a: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi)propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[[[(2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]propan-2-il)carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacictetradecan-4-ilo.

Compuesto 5-b: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi)propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[[[(2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]propan-2-il)carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacictetradecan-4-ilo.



Una disolución de 99 mg del producto obtenido en la Preparación 4 en 2 ml de MeOH se enfría hasta 0°C. Después se añade gota a gota una disolución de 83 mg de NaIO₄ en 2 ml de agua. Tras 15 minutos a 0°C, la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 3 horas. El medio de reacción se vierte en 20 ml de DCM. La mezcla resultante se lava con 10 ml de agua, las fases se separan mediante sedimentación y después se lavan de nuevo con 10 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre

MgSO₄, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se añaden 110 µl de una disolución 2M de metilamina en THF, 13,9 µl de AcOH y finalmente 16,67 mg de NaBH₃CN, en este orden, a una disolución de 95 mg del compuesto así obtenido en 8 ml de MeOH. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de DCM, y la mezcla resultante se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con disolución acuosa de NaCl. Las fases acuosas se extraen con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y después se evaporan hasta sequedad. Los 85 mg de producto obtenido se combinan con otro lote de 68 mg preparado en una reacción anterior en las condiciones descritas anteriormente. Esta mezcla se purifica mediante cromatografía sobre sílice (10 g de sílice 15-40 µm) con un disolvente de elución de DCM/MeOH 94,5/5,5. Se obtienen 49 mg de diastereoisómero **5-a** y 30 mg de isómero **5-b**.

Compuesto 5-a:

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,26; [M+H]⁺: 1288

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,78 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,90 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,92 a 0,97 (m, 9 H); 1,00 a 1,27 (m, 27 H); 1,62 a 1,70 (m, 4 H); 1,71 a 1,85 (m, 4 H); 1,89 a 2,08 (m, 4 H); 2,23 (s, 3 H); 2,29 (s, 3 H); 2,39 (dd, J=9,7 y 14,2 Hz, 1 H); 2,59 (m, 1 H); 2,74 (m, 2 H); 2,83 a 3,21 (m, 6 H); 3,28 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,46 (s, 3 H); 3,52 (quint, J=6,2 Hz, 1 H); 3,62 (dd, J=4,4 y 9,8 Hz, 1 H); 3,68 (m, 2 H); 3,76 (d, J=4,5 Hz, 1 H); 3,82 (m, 5 H); 4,26 (quint, J=7,2 Hz, 1 H); 4,45 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 4,59 (d, J=9,9 Hz, 1 H); 4,68 (m, 2 H); 4,83 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 4,91 (dd, J=2,8 y 9,2 Hz, 1 H); 5,23 (d, J=4,4 Hz, 1 H); 6,28 (s, 1 H); 7,91 (m, 5 H).

Compuesto 5-b:

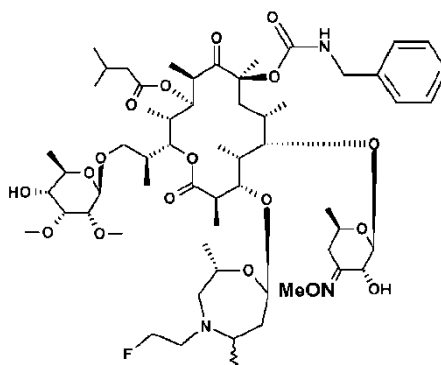
MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,26; [M+H]⁺: 1288

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,78 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,90 (d, J=7,0 Hz, 3 H); 0,95 (d, J=6,7 Hz, 9 H); 1,00 (d, J=6,7 Hz, 3 H); 1,05 (m, 9 H); 1,09 (d, J=6,2 Hz, 3 H); 1,23 (m, 9 H); 1,24 (s, 3 H); 1,66 (s, 3 H); 1,78 (m, 4 H); 1,99 (m, 4 H); 2,23 (m, 4 H); 2,25 (s, 3 H); 2,42 (d, J=13,0 Hz, 1 H); 2,53 (m, 1 H); 2,74 (quint, J=7,3 Hz, 1 H); 2,87 (m, 4 H); 2,98 (q, J=6,4 Hz, 1 H); 3,07 (m, 2 H); 3,32 (m enmascarado, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,46 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,62 (m, 2 H); 3,67 (t, J=2,5 Hz, 1 H); 3,80 (m, 4 H); 3,88 (m, 2 H); 4,29 (quint, J=7,8 Hz, 1 H); 4,44 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 4,58 (d, J=9,3 Hz, 1 H); 4,63 (d, J=9,4 Hz, 1 H); 4,72 (d, J=4,5 Hz, 1 H); 4,83 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 5,00 (dd, J=4,5 y 9,2 Hz, 1 H); 5,35 (d, J=4,5 Hz, 1 H); 6,27 (s ancho, 1 H); 7,74 a 8,05 (m, 5 H).

EJEMPLO 6: Compuesto 6

3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoyl)oxi]-12-[[[(2S,7R)-4-(2-fluoroetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclotetradecan-4-ilo.



0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 2 se colocan en 10 ml de MeOH.

La disolución obtenida se enfría hasta 0°C. Después se añade rápidamente gota a gota una disolución de 0,475 mg de metaperyodato de sodio en 10 ml de agua. Tras 15 minutos a 0°C, la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 5 horas. El medio se satura con NaCl (~3 g) y se recoge en DCM (40 ml). El precipitado se separa mediante filtración y se lava con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 443 mg del producto esperado.

100 mg de este compuesto se disuelven en 2,2 ml de MeOH, seguido de la adición, en el siguiente orden, de 25 μ l de TEA, 22 mg de hidrocloreto de 2-fluoroetilamina, 12,7 μ l de ácido acético, y finalmente 16,8 mg de NaBH_3CN . El medio se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de DCM, y la mezcla resultante se lava con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después con disolución acuosa de NaCl. Las fases acuosas se extraen con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y después se evaporan hasta sequedad. se purifican 92 g del producto obtenido mediante cromatografía sobre sílice (5 g de 15-40 μ m sílice) con una mezcla eluyente de DCM/MeOH 97/3. El producto esperado se obtiene en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

MS: método b

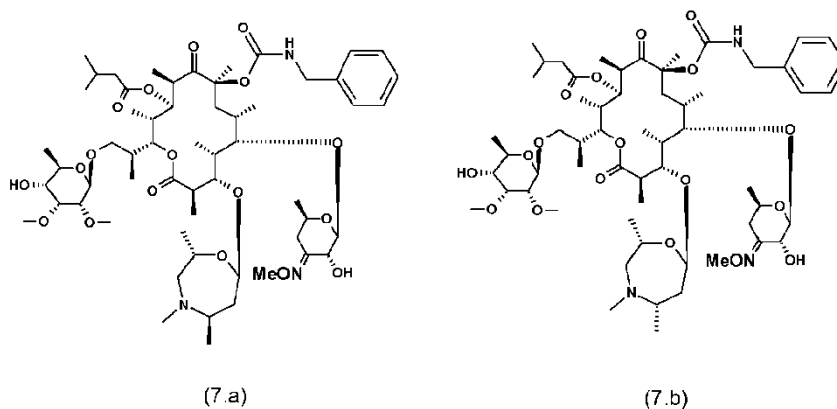
Tiempo de retención Tr (min.) = 1,28; $[\text{M}-\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1198.

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, $\text{DMSO}-d_6$): mezcla 70/30 de los diastereoisómeros 0,78 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 0,91 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H); 0,94 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H); 0,98 (dd, $J=1,6$ y 6,6 Hz, 6 H); 1,01 a 1,26 (m, 21 H); 1,60 a 2,22 (m, 15 H); 2,52 (m enmascarado, 1 H); 2,59 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H); 2,68 a 3,08 (m, 9 H); 3,28 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,46 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,64 (m, 2 H); 3,72 a 3,93 (m, 7 H); 4,20 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H); 4,24 (m, 1 H); 4,41 (m, 3 H); 4,56 a 4,72 (m, 3 H); 4,83 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H); 4,88 (m, 0,7 H); 4,99 (dd, $J=4,0$ y 9,2 Hz, 0,3 H); 5,23 (d, $J=4,6$ Hz, 0,7 H); 5,31 (d, $J=4,6$ Hz, 0,3 H); 7,28 (m, 5 H).

EJEMPLO 7: Compuesto 7

Compuesto 7-a: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo.

Compuesto 7-b: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo.



0,68 g del compuesto obtenido en la Preparación 2 se colocan en THF (7 ml). La disolución obtenida se enfría hasta 0°C. Después se añade rápidamente una disolución de metaperyodato de sodio en 7 ml de agua. Tras 15 minutos a 0°C, la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 6 horas. El precipitado formado se separa mediante filtración y se enjuaga con 7 ml de THF. Se añaden una disolución 2N de metilamina en 1,21 ml de THF y después 139,04 μ l de ácido acético. Tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añaden 199,63 mg de NaBH_3CN . La suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El precipitado formado se separa mediante filtración y se enjuaga con 50 ml de DCM. El filtrado se lava con 30 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y después con 30 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases acuosas se extraen con 50 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (50 g de sílice 15-40 μ m), eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 94/6. Se obtienen 320 mg del compuesto esperado **7-a**, 77 mg del otro diastereoisómero **7-b**, y 147 mg de una mezcla de diastereoisómeros.

Compuesto 7-a:

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,31; $[\text{M}-\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1166 (pico base).

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$): 0,81 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H); 0,93 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 0,95 a 1,02 (m, 9 H); 1,05 a 1,27 (m, 15 H); 1,24 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H); 1,30 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 1,74 (m, 7 H); 2,04 (m, 3 H); 2,28 (m, 5 H); 2,78 (s, 3 H); 2,79 (m, 1 H); 2,89 (d, $J=14,8$ Hz, 1 H); 2,93 (dd, $J=2,5$ y $8,0$ Hz, 1 H); 3,03 (m, 2 H); 3,23 (m, 1 H); 3,35 (m, 2 H); 3,40 (s, 3 H); 3,45 (m, 1 H); 3,48 (s, 3 H); 3,51 (m, 2 H); 3,68 (m, 2 H); 3,82 (s, 3 H); 3,87 (m, 2 H); 3,94 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H); 4,23 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H); 4,45 (m, 2 H); 4,62 (m, 3 H); 5,22 (dd, $J=4,5$ y $8,4$ Hz, 1 H); 7,28 (m, 6 H).

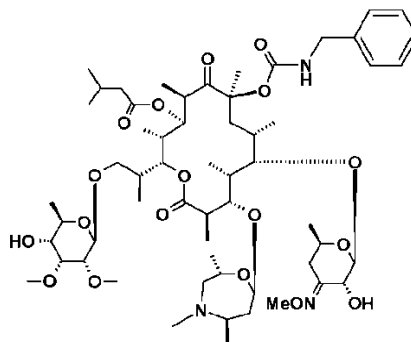
Compuesto 7-b:

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,32; $[\text{M-H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1166 (pico base).

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$): 0,82 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H); 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 1,02 (m, 9 H); 1,08 (m, 6 H); 1,24 (m, 9 H); 1,22 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H); 1,34 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 1,75 (s, 3 H); 1,82 (m, 3 H); 1,90 a 1,95 (m enmascarado, 1 H); 1,99 (m, 2 H); 2,09 (m, 1 H); 2,29 (m, 3 H); 2,35 (m, 2 H); 2,69 (m, 1 H); 2,79 (s, 3 H); 2,96 (m, 2 H); 3,04 (m, 2 H); 3,25 (dd, $J=9,6$ y $13,6$ Hz, 1 H); 3,23 (d, $J=13,6$ Hz, 1 H); 3,32 (dd, $J=4,8$ y $9,7$ Hz, 1 H); 3,40 (s, 3 H); 3,48 (s, 3 H); 3,53 (m, 2 H); 3,66 (m, 2 H); 3,70 (t, $J=1,0$ Hz, 1 H); 3,80 (m, 4 H); 3,94 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H); 4,06 (s ancho, 1 H); 4,24 (m, 2 H); 4,38 (m, 1 H); 4,47 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H); 4,56 (m, 3 H); 5,25 (m, 1 H); 7,21 a 7,33 (m, 6 H).

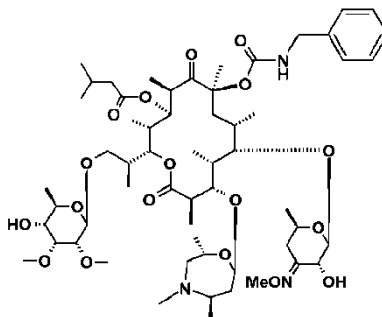
Alternativa para la preparación del compuesto 7-a



(7.a)

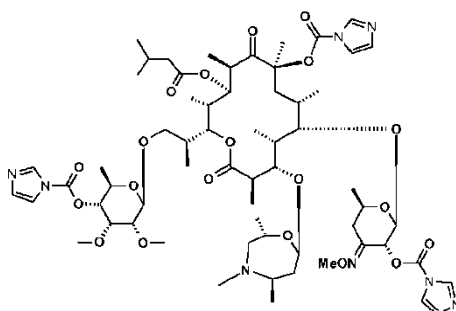
Se añaden 0,2 ml de CHCl_3 , 12 mg de compuesto **8-a** del Ejemplo 8, 108 μl de ácido fórmico 0,1 M y 3 μl de formaldehído junto con agitación, en argón, y la mezcla se calienta durante 30 minutos a 50°C . El medio de reacción se neutraliza con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre sílice (2,5 g de SiOH 15-40 μm) con un gradiente de elución de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de 95/5 hasta 90/10. Se obtienen 6,2 mg del producto esperado.

Otra alternativa para la preparación del compuesto 7-a



(7.a)

Etapas 1

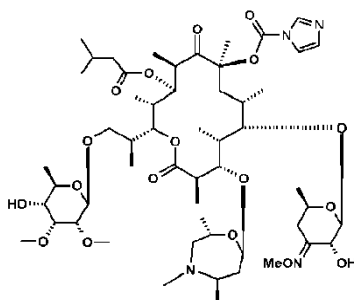


5 1,35 g de compuesto **1-a** del Ejemplo 1 y 1,11 g de N,N'-carbonildiimidazol se colocan en 8 ml de ciclohexano. La mezcla se calienta a 100°C durante 35 minutos mediante microondas. El medio heterogéneo se recoge en 60 ml de DCM y se lava con 40 ml de agua y después con 40 ml de disolución saturada de NaCl. Las fases acuosas se vuelven a extraer con 60 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 1,7 g del compuesto esperado.

MS: método e

Tiempo de retención Tr (min.) = 3,67; [M+H]⁺: 1271

Etapla 2

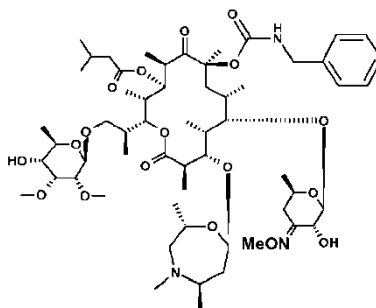


10 1,7 g del compuesto preparado en la etapa 1 se colocan en 17 ml de THF. Se añaden 6,84 ml de HCl 1 M. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de DCM, y la mezcla resultante se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y después con disolución saturada de NaCl (20 ml). Las fases acuosas se vuelven a extraer con 50 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se recuperan 1,48 g del producto esperado.

MS: método e

Tiempo de retención Tr (min.) = 3,41; [M+H]⁺: 1083

Etapla 3



(7.a)

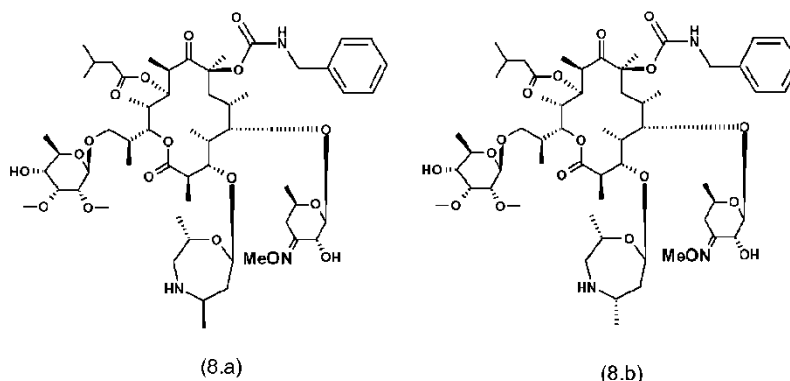
20 1 g del producto preparado anteriormente se coloca en DMF (10 ml). Se añaden bencilamina (305,54 μl) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (168,87 μl). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se extrae con 60 ml de EtOAc y se lava con 30 ml de agua y después con 30 ml de disolución saturada de NaCl. Las fases acuosas se vuelven a extraer con 60 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 1,1 g de un aceite amarillo. El

producto se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (50 g de SiOH 15-40 μ m), eluyendo con una mezcla de EtOAc/TEA 98/2. Se obtienen 400 mg del compuesto esperado.

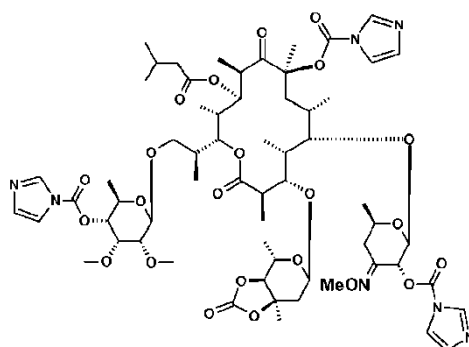
EJEMPLO 8: Compuesto 8

5 Compuesto 8-a: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-
 5-[[{(2S,5R,7R)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[[{(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-
 5-piran-2-il]oxi})propan-2-il]-10-[[{(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-
 5-hexametil-6,14-dioxooxaciclotetradecan-4-ilo.

Compuesto 8-b: 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-
 10 {[(2S,5S,7R)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi}-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahydro-2H-
 piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-
 hexametil-6,14-dioxooxaciclotetradecan-4-il)-o.



Etapa 8.1:

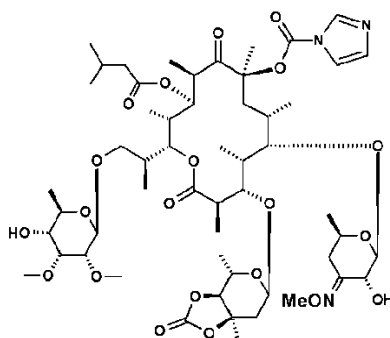


15 1 ml de tolueno, 0,2 g del producto obtenido en Preparación 1 y 196 mg de N,N'-carbonildiimidazol se colocan en
argón. El medio de reacción se calienta durante 3 horas a 80°C y después concentra a vacío. Se añade DCM, y la
mezcla resultante se lava entonces con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre
MgSO₄, se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía (10 g
de sílice 15-40 µm) con un gradiente de elución de DCM/MeOH de 98/2 hasta 95/5. Se obtienen 112 mg del
20 compuesto esperado.

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,63; $[M+H]^+$: 1300

Etapas 8.2:

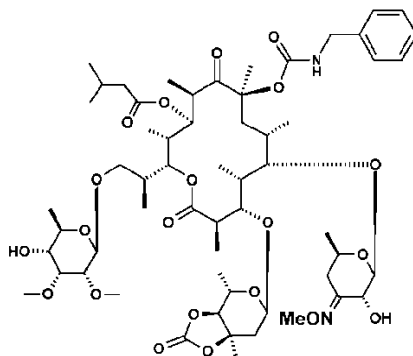


3 ml de THF, 240 mg del macróido preparado en la etapa 8.1 y 369 μ l de HCl 1 M se agitan juntos en argón. El medio homogéneo amarillo pálido se agita toda la noche a temperatura ambiente. Se añaden otros 369 μ l de HCl 1 M, y la agitación se continúa durante 24 horas. El medio de reacción se neutraliza con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se purifican 181 mg del residuo obtenido mediante cromatografía (10 g de sílice 15-40 μ m) con un gradiente de elución de EtOAc/heptano de 50/50 hasta 70/30. Se obtienen 87 mg del compuesto esperado.

MS: método b

10 Tiempo de retención Tr (min.) = 1,56; $[\text{M}-\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1156 (pico base).

Etapla 8.3:



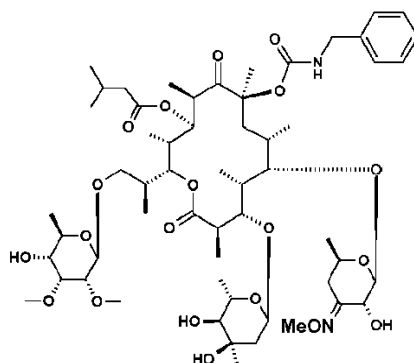
10 ml de DMF, 1 g del compuesto obtenido en la etapa 8.2, 188 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 138 μ l de bencilamina se agitan juntos en argón. El medio homogéneo se agita toda la noche a temperatura ambiente. Se añaden 20 g de hielo al medio de reacción, y la mezcla resultante se extrae entonces con 3 x 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaCl, y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se evapora hasta sequedad a vacío. Se purifican 975 mg de residuo mediante cromatografía (50 g de sílice 15-40 μ m), eluyendo con una mezcla de EtOAc/heptano 7/3. Se obtienen 490 mg del compuesto esperado.

20 MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,68; $[\text{M}-\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1195 (pico base).

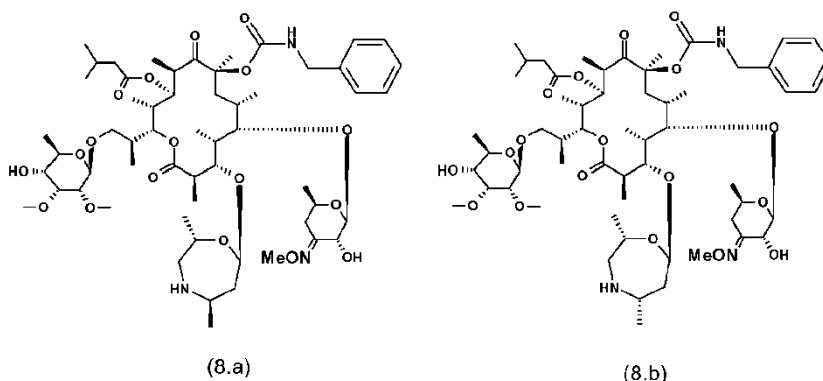
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 0,79 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H); 0,88 a 1,01 (m, 12 H); 1,05 (m, 6 H); 1,21 (m, 6 H); 1,24 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H); 1,30 (d, $J=5,5$ Hz, 3 H); 1,52 (s, 3 H); 1,67 a 1,86 (m, 4 H); 1,71 (s, 3 H); 1,94 a 2,20 (m, 4 H); 2,25 (m, 4 H); 2,36 (dd, $J=5,2$ y 13,6 Hz, 1 H); 2,77 (m, 2 H); 2,92 (dd, $J=2,5$ y 8,0 Hz, 1 H); 3,01 (m, 2 H); 3,27 a 3,32 (m enmascarado, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 2 H); 3,61 a 3,68 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 3,84 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H); 3,95 (m, 2 H); 4,23 (m, 3 H); 4,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 4,55 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H); 4,65 (m, 2 H); 4,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H); 4,99 (dd, $J=5,4$ y 8,4 Hz, 1H); 5,43 (m, 1 H); 7,26 (m, 5 H); 7,38 (t ancho, $J=6,0$ Hz, 1 H).

Etapla 8.4:



55 ml de MeOH, 300 mg del macrólido preparado en la etapa anterior y 108 mg de K_2CO_3 se agitan juntos en argón. El medio de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de otros 72 mg de K_2CO_3 . El medio de reacción se agita durante otras 24 horas, y después se añaden 30 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se separa tras la sedimentación de las fases, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y después se evapora hasta sequedad. Se purifican 300 mg del residuo obtenido mediante cromatografía (30 g de sílice 15-40 μm), eluyendo con una mezcla de EtOAc/heptano de 7/3. Se obtienen 265 mg del producto esperado.

Etapla 8.5:



3,5 ml de THF y 340 mg del compuesto obtenido en la etapa anterior se agitan juntos en argón. La disolución obtenida se enfría hasta 0°C, seguido de la adición gota a gota de una disolución acuosa de 325 mg de metaperyodato de sodio en 3,5 ml de agua. La agitación se continúa a 0°C durante 10 minutos, y después la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante 5 horas 30 minutos, el precipitado formado se separa mediante filtración y se enjuaga con 4 ml de THF. Se añaden 64,8 mg de NH_4Cl al filtrado obtenido, seguido, tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, de 95 mg de $NaBH_3CN$. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El precipitado formado se separa mediante filtración y se enjuaga con DCM. El filtrado se lava con disolución saturada de bicarbonato de sodio y después con disolución acuosa de NaCl. Las fases acuosas se extraen con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Los 278 mg de residuo se purifican mediante cromatografía sobre sílice (20 g de $SiOH$ 15-40 μ) con un gradiente de elución de $CHCl_3/MeOH$ de 98/2 hasta 95/5. Se obtienen 120 mg de diastereoisómero **8-a** y 14 mg de diastereoisómero **8-b**.

Compuesto 8-a:

MS: método b

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,3; $[M-H+HCO_2H]^+$: m/z 1152 (pico base).

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, en ppm, $DMSO-d_6$): 0,78 (d, J=6,6 Hz, 3 H); 0,91 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,95 (d, J=7,2 Hz, 3 H); 0,99 (d, J=6,6 Hz, 6 H); 1,03 a 1,22 (m, 21 H); 1,75 (m, 8 H); 1,99 (m, 4 H); 2,25 (m, 3 H); 2,50 (m enmascarado, 1 H); 2,68 a 2,94 (m, 5 H); 3,01 (m, 2 H); 3,29 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,61 a 3,90 (m, 6 H); 3,80 (s, 3 H); 4,20 (m, 3 H); 4,45 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 4,62 (m, 3 H); 4,86 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 4,95 (m, 1 H); 5,26 (d, J=4,4 Hz, 2 H); 7,20 a 7,32 (m, 5 H); 7,36 (t, J=6,0 Hz, 1 H).

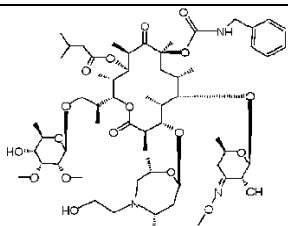
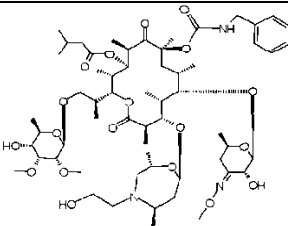
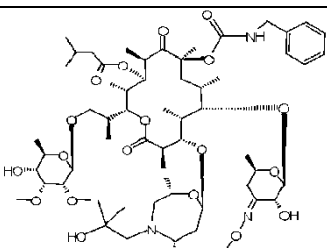
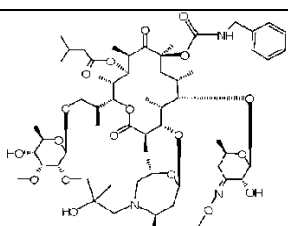
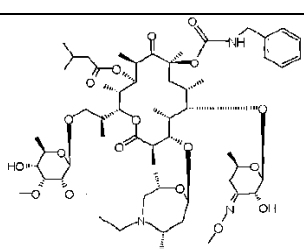
Compuesto 8-b:

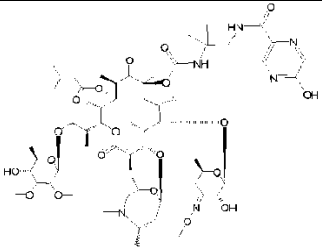
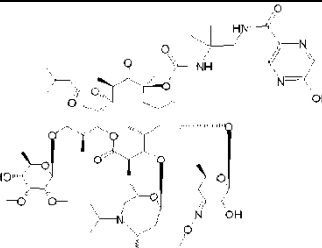
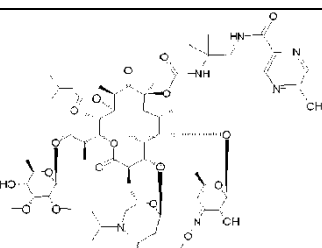
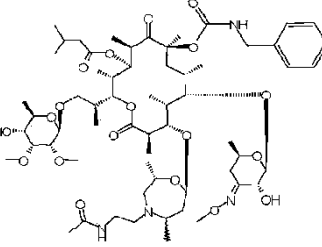
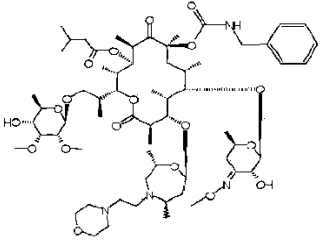
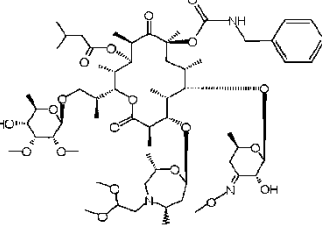
MS: método b

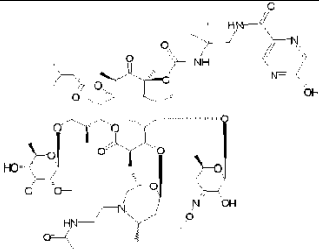
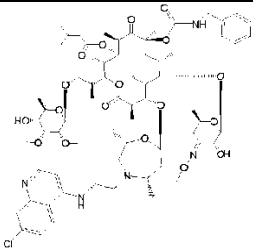
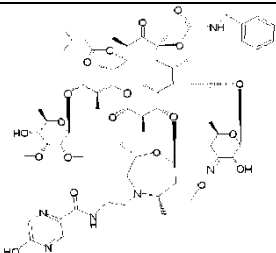
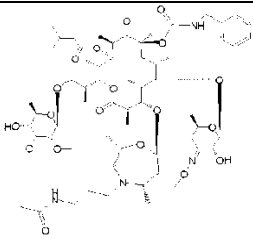
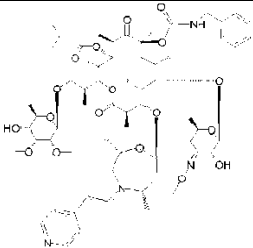
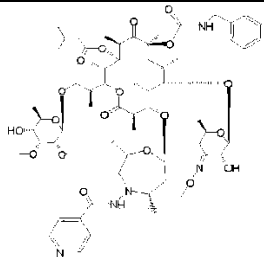
Tiempo de retención Tr (min.) = 1,22; [M-H+HCO₂H]⁻: m/z 1152 (pico base).

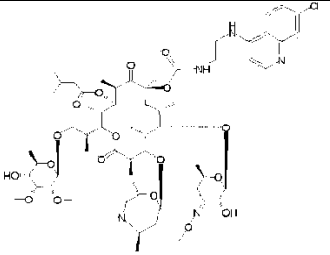
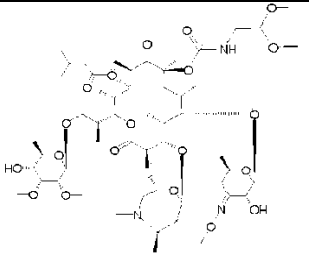
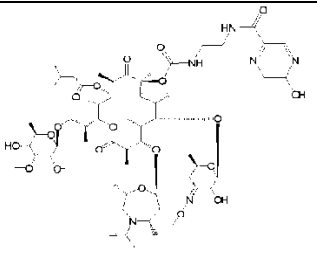
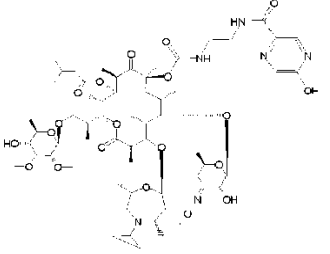
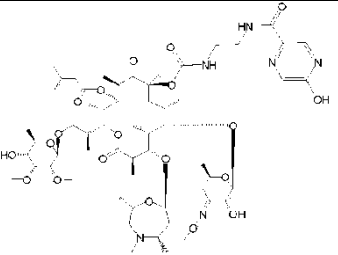
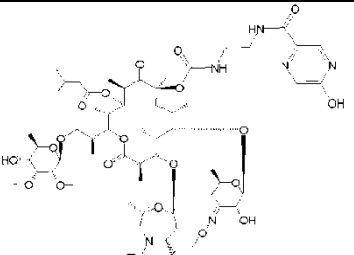
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, en ppm, DMSO-d₆): 0,78 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,91 (d, J=6,6 Hz, 3 H); 0,98 (m, 9 H); 1,03 a 1,26 (m, 21 H); 1,69 a 2,20 (m, 12 H); 1,72 (s, 3 H); 2,71 (m, 3 H); 2,92 (m, 2 H); 3,01 (m, 3 H); 3,20 (m, 1 H); 3,34 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,63 (dd, J=4,5 y 9,7 Hz, 1 H); 3,67 (s ancho, 1 H); 3,71 a 3,81 (m, 3 H); 3,79 (s, 3 H); 3,87 (t, J=4,7 Hz, 1 H); 4,09 (m, 3 H); 4,45 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 4,60 (m, 3 H); 4,83 (d, J=6,9 Hz, 1 H); 5,01 (m, 1 H); 5,24 (d, J=3,6 Hz, 1 H); 7,20 a 7,35 (m, 6 H).

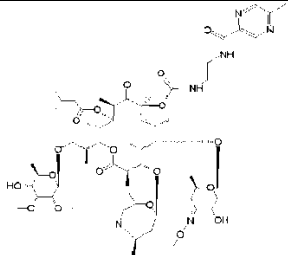
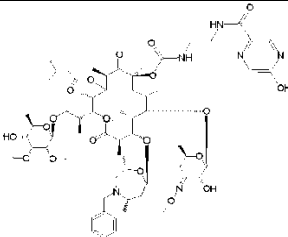
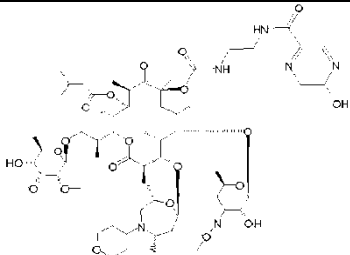
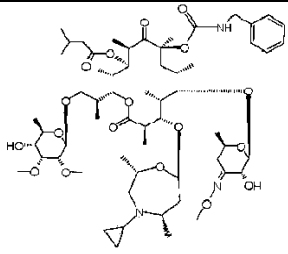
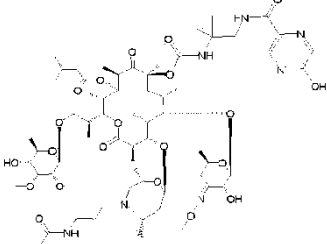
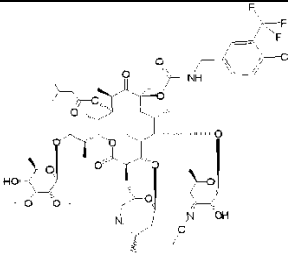
Tabla 1: Estructuras y análisis de los compuestos preparados según uno de los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 8 anteriores y 9 a 11 más abajo.

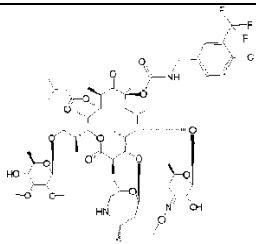
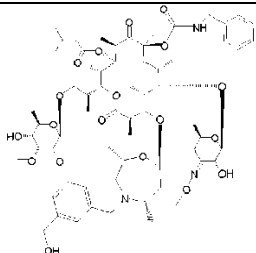
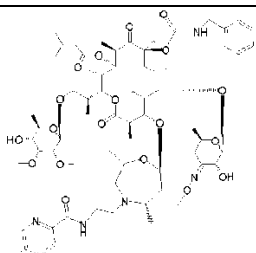
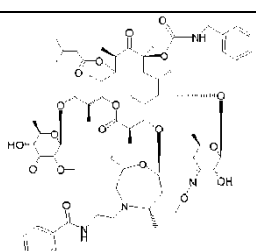
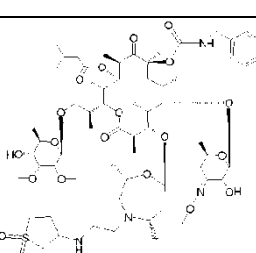
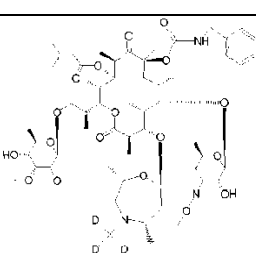
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
9		a	1,02	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1196 (pico base)
10		a	1,01	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1196 (pico base)
11		a	1,04	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1224 (pico base)
12		a	1,03	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1224 (pico base)
13		b	1,04	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1180 (pico base)

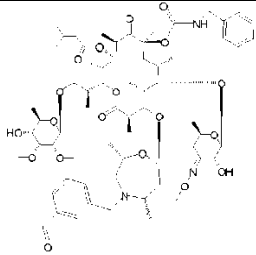
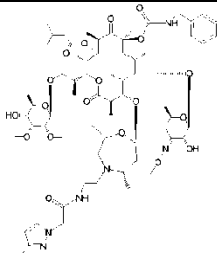
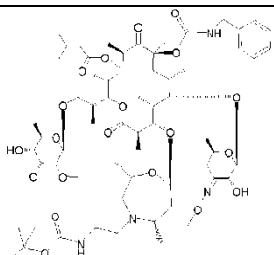
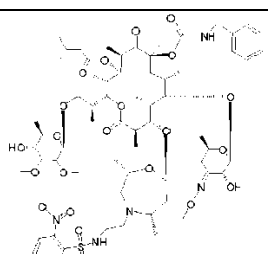
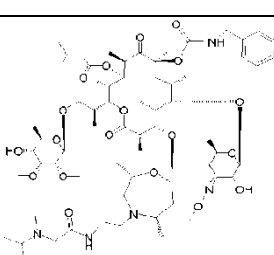
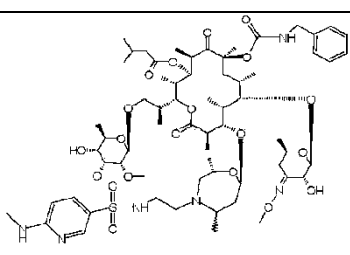
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
14		b	1,19	[M+H] ⁺ : 1225
15		b	1,2 1,25	[M+H] ⁺ : 1253, mezcla de isómeros
16		b	1,2	[M+H] ⁺ : 1251
17		b	1,31	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1237 (pico base)
18		b	1,32	[M+H] ⁺ : 1221
19		b	1,36	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1240 (pico base)

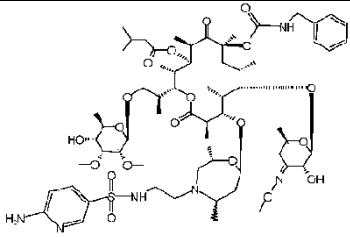
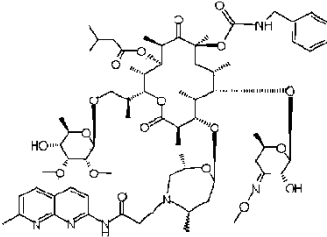
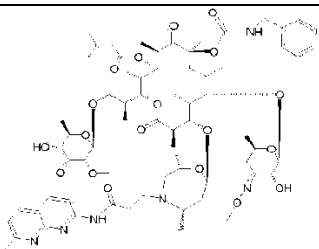
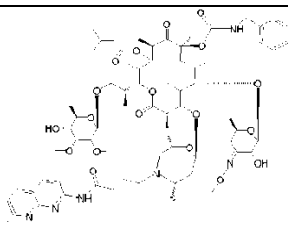
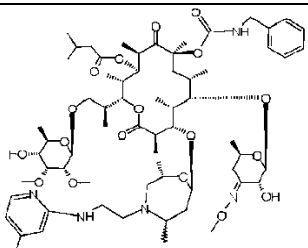
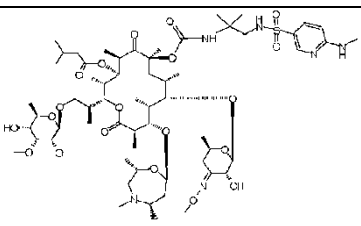
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
20		b	1,16	[M+H] ⁺ ; 1296
21		b	1,17-1,19	m/z 306 (pico base) - mezcla de isómeros
22		b	1,26	[M+H] ⁺ ; 1273
23		b	1,29	m/z 1251 (pico base)-mezcla de isómeros
24		b	1,2	m/z : 207 (pico base) ; [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1257
25		b	1,53	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1272 (pico base)

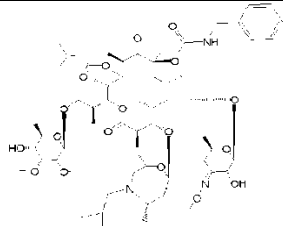
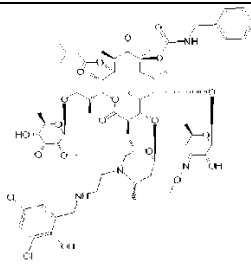
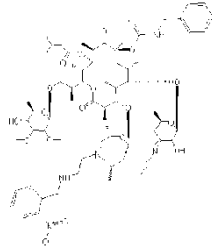
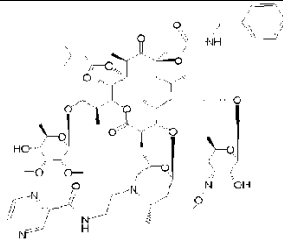
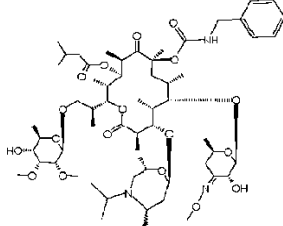
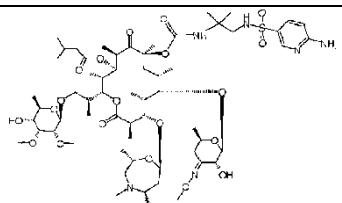
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
26		b	1,04	[M+2H] ²⁺ : 619 (pico base); [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1280
27		b	1,21	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1164 (pico base)
28		b	1,1	[M+H] ⁺ : 1225
29		b	1,1 - 1,21	[M+H] ⁺ : 1223 mezcla de isómeros
30		b	1,09	[M+H] ⁺ : 1197
31		b	1,11	[M+H] ⁺ : 1211

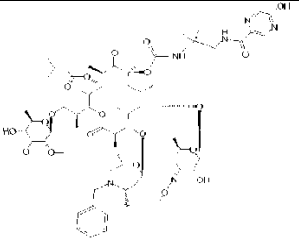
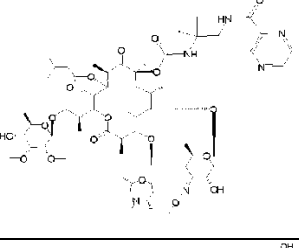
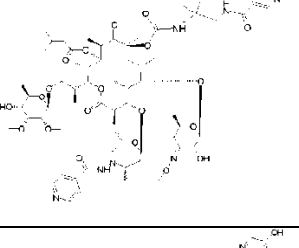
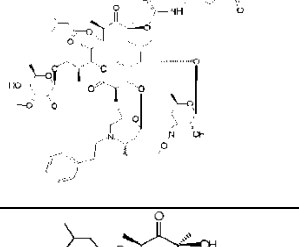
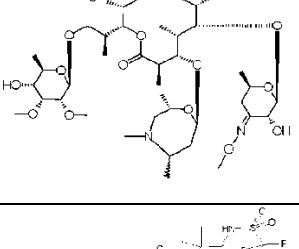
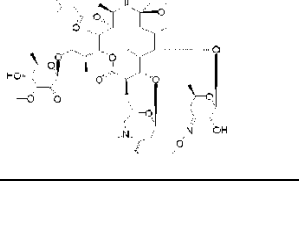
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
32		b	1,17	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1240
33		b	1,18	[M+H] ⁺ : 1273
34		b	1,1	[M+H] ⁺ : 1267
35		b	1,35	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1192
36		b	1,16- 1,17	[M+H] ⁺ :1311 mezcla de isómeros
37		b	1,38	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1268 (pico base)

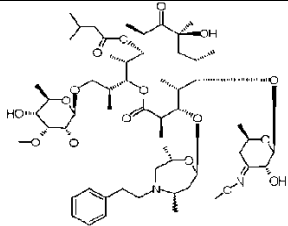
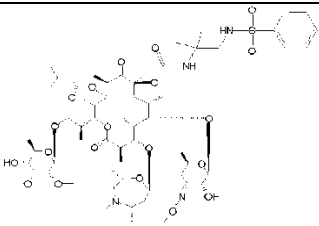
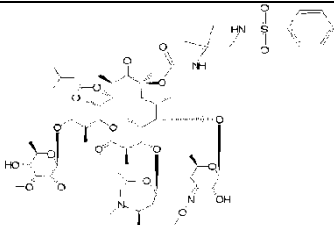
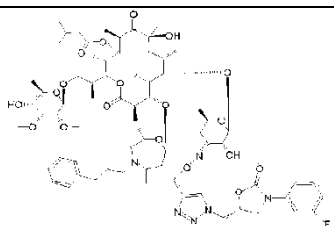
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
38		b	1,35	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1254 (pico base)
39		b	1,3	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1272 (pico base)
40		b	1,33 (d)	m/z : 265 (pico base) ; [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1315 - mezcla de isómeros
41		b	1,29 (d)	m/z : 250 (pico base) ; [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1300 - mezcla de isómeros
42		b	1,25	m/z : 263 (pico base) ; [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1313
43		b	1,24	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1169 (pico base)

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
44		b	1,30-1,32	[M+H] ⁺ : 1226 mezcla de isómeros
45		b	1,23	m/z : 267 (pico base) ; [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1317
46		b	1,29	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1295 (pico base)
47		b	1,33	m/z : 330 (pico base)
48		b	0,99	m/z : 258 (pico base) ; [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1308
49		b	1,28	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1365

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
50		b	1,15 (d)	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1351 - mezcla de isómeros
51		b	1,25-1,29	m/z : 327 (pico base) ; m/z : 301 (pico base)
52		b	1,14	m/z : 315 (pico base)
53		b	1,12	m/z : 315 (pico base)
54		d	2,20-2,22	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1286 (pico base) - mezcla de isómeros
55		b	1,06	[M+2H] ²⁺ : 637 (pico base)

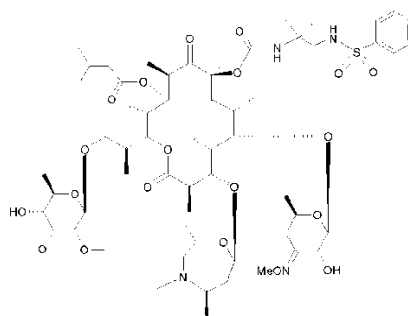
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
56		d	2,36-2,39	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1222 (pico base) - mezcla de isómeros
57		b	2,38-2,41	m/z : 345 (pico base) - mezcla de isómeros
58		b	1,21-1,23	m/z 306 (pico base); [M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1330 - mezcla de isómeros
59		b	1,16	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1301 (pico base)
60		b	1,18	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1194 (pico base)
61		b	1	[M+2H] ²⁺ : 630 (pico base)

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
62		b	1,12	[M+H] ⁺ : 1301
63		b	1,08	m/z : 1035 (pico base)
64		b	1,33- 1,34	[M+2H] ²⁺ : 666 - m/z :248 (pico base) - mezcla de isómeros
65		b	1,13	[M+H] ⁺ : 1315
66		b	1,16	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1033 (pico base)
67		b	1,19	[M+H] ⁺ : 1235

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
68		b	1,19-1,20	[M-H+HCO ₂ H] ⁻ : m/z 1123 (pico base) - mezcla de isómeros
69		a	1,15	[M+H] ⁺ : 1243
70		a	1,15	[M+H] ⁺ : 1243
71		a	1,23-1,24	[M+H] ⁺ : 1354 mezcla de isómeros

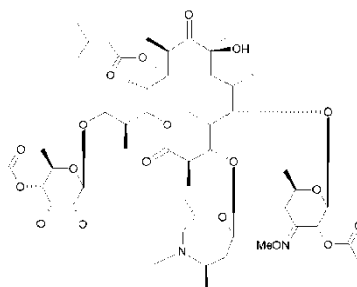
EJEMPLO 9: Compuesto 70

3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-((S)-1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propan-2-il)-10-(((2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-(((2-metil-1-((fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamoil)oxi)-6,14-dioxo-12-(((2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il)oxi)oxacictetradecan-4-ilo.



(70)

Etapa 9.1

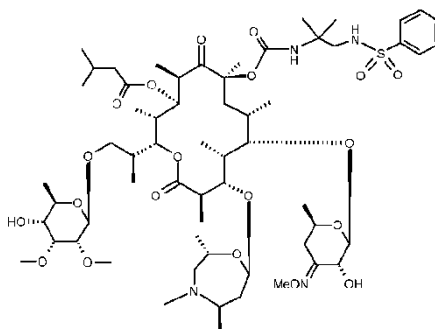


3 g de compuesto **1-a** obtenido en el Ejemplo 1 se colocan en piridina (30 ml). Se añade anhídrido acético (2,88 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla resultante se concentra a vacío, y se extrae con 3 x 60 ml de DCM, se lava con 40 ml de HCl 1 M, después con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y finalmente con disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad. Se obtienen 3,5 g del producto esperado en forma de un polvo blanco.

MS: método e

Tiempo de retención Tr (min.) = 4,01; [M+H]⁺: 1073

Etapla 9.2



(70)

Etapla 9.2.a:

4,2 g del compuesto preparado en la etapa 9.2 se colocan en DCM (150 ml). Se añade piridina (5,43 ml), y la mezcla se enfría hasta 0°C. Se añade cloroformiato de triclorometilo (difosgeno) (842,40 µl), y la agitación se continúa durante 3 horas a 0°C. Se añade 4-dimetilaminopiridina (507,03 mg), después la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa toda la noche. La mezcla resultante se evapora hasta sequedad a vacío. El producto de la reacción bruto se usa según se obtiene para el siguiente paso.

Etapla 9.2.b: condensación de la amina

Se añade DMF (70 ml) al medio de reacción bruto obtenido en la etapa anterior. Se obtiene una suspensión marrón oscura. Se añade TEA (4,91 ml) en una única porción, seguido de hidrocloreto de N-(2-amino-2-metilpropil)bencenosulfonamida (2,80 g) en una única porción. La mezcla de reacción se agita magnéticamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden 400 ml de EtOAc. La mezcla se lava con 200 ml de agua y después con 200 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases acuosas se vuelven a extraer con 400 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran a través de un embudo sinterizado, y concentran a presión reducida. Se recuperan 8 g de un aceite marrón.

Etapla 9.2.c: desprotección de los alcoholes

Se añade MeOH (40 ml) a los 8 g de aceite marrón obtenido anteriormente. Se obtiene una disolución naranja. Se añade carbonato de potasio (1,30 g) en una única porción. La mezcla de reacción se agita magnéticamente a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. Se añaden 150 ml de DCM. La mezcla se lava con 75 ml de agua y después con 75 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases acuosas se vuelven a extraer con 150 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan y después se secan sobre MgSO₄ y finalmente se filtran a través de un embudo sinterizado. El filtrado se evapora hasta sequedad, y se recuperan 3,5 g de una espuma naranja. El producto se purifica mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones:

▪ Aparato: Waters 4000

- Fase estacionaria: Kromasil C18 10 μm 300 x 50 mm
- Fase móvil: B: acetonitrilo/ H_2O 70/30 v/v + 10 mM de acetato de amonio
- Caudal: 120 ml/min.
- Detección UV: 210 nm · Longitud de la celda: 2,5 mm

5

Tras evaporar y liofilizar, se obtiene lo siguiente:

800 mg en forma de un polvo amarillo que corresponde al producto esperado.

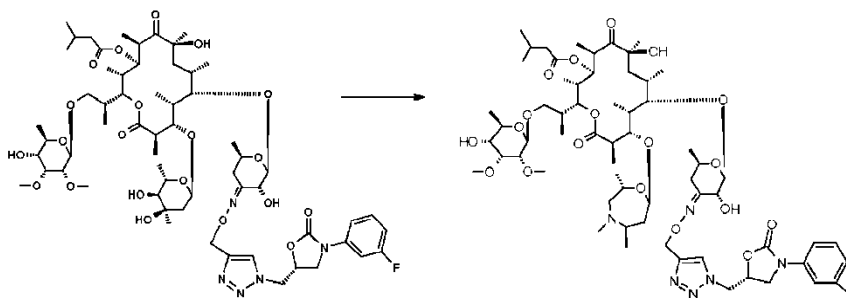
MS: método b

[0254] Tiempo de retención Tr (min.) = 1,25; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1243

10 **[0255]** Espectro de RMN de ^1H (500MHz, en ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 0,77 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 0,88 a 0,97 (m, 12 H); 1,00 a 1,25 (m, 27 H); 1,62 a 1,82 (m, 4 H); 1,67 (s, 3 H); 1,90 a 2,05 (m, 4 H); 2,09 a 2,20 (m, 4 H); 2,29 (s, 3 H); 2,39 (dd, $J=9,7$ y 13,9 Hz, 1 H); 2,59 (m, 1 H); 2,68 a 2,79 (m, 3 H); 2,83 a 2,93 (m, 3 H); 2,98 (c ancho, $J=6,6$ Hz, 1 H); 3,03 (m, 1 H); 3,30 (m, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,59 a 3,69 (m, 3 H); 3,76 (d ancho, $J=4,2$ Hz, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,83 (m, 1 H); 3,88 (t, $J=4,8$ Hz, 1 H); 4,28 (m, 1 H); 4,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 4,59 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H); 4,68 (m, 2 H); 4,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H); 4,91 (dd, $J=2,6$ y 9,2 Hz, 1 H); 5,27 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H); 6,22 (s, 1 H); 7,51 (t ancho, $J=6,6$ Hz, 1 H); 7,58 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H); 7,63 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,78 (d, $J=7,5$ Hz, 2 H).

EJEMPLO 10: Compuesto 72

20 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-10-[[[(2S,3R,6R)-4-[[[1-[[[(5R)-3-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoxi]imino]-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-7-hidroxi-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacicotetradecan-4-ilo.



25 200 mg del compuesto obtenido en la Preparación 5 se colocan en 2 ml de THF, la disolución se enfría hasta 0°C , y después se añaden 172,51 mg de metaperyodato de sodio disuelto en 2 ml de agua. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa durante 4 horas. El precipitado se separa mediante filtración y se enjuaga con 0,5 ml de THF.

30 Se añaden al filtrado 400 μl de una disolución 2 M de metilamina en THF, después 46 μl de ácido acético, y finalmente 63,5 mg de NaBH_3CN . La suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se recoge en 40 ml de DCM. La mezcla se lava con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y después con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaCl . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y finalmente concentra a presión reducida. La mezcla bruta se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (10 g de sílice 15-40 μm), eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 92/8.

Se recuperan 41 mg del producto esperado y 5 mg del otro diastereoisómero.

MS: método b

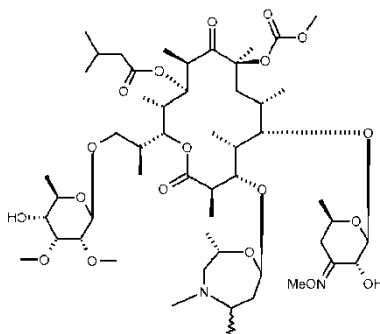
35 ES $^-$: $[\text{M}-\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$: m/z 1293

40 **Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, $\text{DMSO}-d_6$):** 0,79 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 0,93 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H); 0,95 a 1,00 (m, 9 H); 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 1,05 a 1,24 (m, 15 H); 1,24 (s, 3 H); 1,48 (m, 1 H); 1,69 a 1,80 (m, 2 H); 1,83 a 2,07 (m, 6 H); 2,21 a 2,21 (m, 3 H); 2,27 (s, 3 H); 2,35 (dd, $J=9,4$ y 14,2 Hz, 1 H); 2,56 (m, 1 H); 2,69 (d, $J=12,6$ Hz, 1 H); 2,75 (m, 1 H); 2,83 (dd, $J=3,0$ y 16,5 Hz, 1 H); 2,92 (dd, $J=2,6$ y 7,9 Hz, 1 H); 3,03 (m, 1 H); 3,22 (c ancho, $J=6,8$ Hz, 1 H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,52 (m, 1 H); 3,59 a 3,73 (m, 4 H); 3,82 a 3,94 (m, 3 H); 4,22 a 4,28 (m, 2 H); 4,31 (s, 1 H); 4,45 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H); 4,66 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H); 4,68 (d,

J=4,7 Hz, 1 H); 4,74 (d, J=9,4 Hz, 1 H); 4,82 (d, J=5,3 Hz, 2 H); 4,86 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 4,91 (dd, J=3,2 y 9,4 Hz, 1 H); 5,21 (s, 2 H); 5,25 (m, 1 H); 5,30 (d, J=4,7 Hz, 1 H); 6,97 (dt, J=2,3 y 8,4 Hz, 1 H); 7,27 (dd, J=1,5 y 8,4 Hz, 1 H); 7,40 a 7,47 (m, 2 H); 8,21 (s, 1 H).

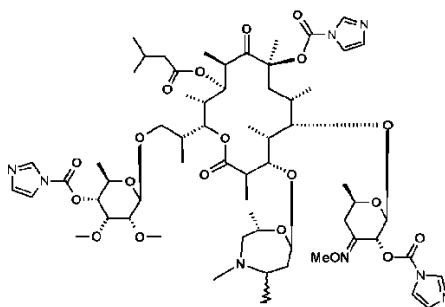
EJEMPLO 11: Compuesto 88

- 5 3-Metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-((S)-1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-2-il)-10-(((2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-7-((metoxicarbonil)oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-(((2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il)oxi)oxacicotetradecan-4-ilo.



(88)

10 Etapa 11.1



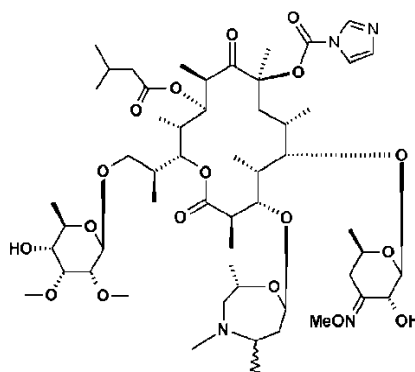
- 15 556 mg de la mezcla de diastereoisómeros obtenidos en el Ejemplo 1 y 456 mg de N,N'-carbonildiimidazol se colocan en ciclohexano (3,3 ml). La mezcla se calienta a 100°C durante 35 minutos mediante microondas. El medio heterogéneo se recoge en 30 ml de DCM y se lava con 20 ml de agua y después con 20 ml de disolución saturada de NaCl. Las fases acuosas se vuelven a extraer con 30 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 710 mg del producto esperado.

MS: método a

Tiempo de retención Tr (min.) = 1,19; [M+H]⁺: 1271

- 20 **RMN 1H** (en ppm, DMSO-d₆) – espectrómetro Brüker: 0,79 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 0,85 (d, J=7,2 Hz, 3 H); 0,90 a 0,95 (m, 12 H); 1,01 (d, J=6,9 Hz, 3 H); 1,06 a 1,24 (m, 9 H); 1,27 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 1,25 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 1,75 a 1,87 (m, 3 H); 1,92 (s, 3 H); 1,94 a 2,28 (m, 9 H); 2,20 (s, 3 H); 2,47 (m, 1 H); 2,65 a 2,81 (m, 3 H); 3,07 a 3,29 (m, 3 H); 3,37 (m, 1 H); 3,41 (s, 3 H); 3,44 (s, 3 H); 3,63 a 3,78 (m, 3 H); 3,72 (s, 3 H); 3,93 a 4,00 (m, 2 H); 4,20 a 4,27 (m, 2 H); 4,56 a 4,64 (m, 3 H); 4,69 (d, J=9,6 Hz, 1 H); 4,84 (m, 1 H); 5,00 (d, J=7,4 Hz, 1 H); 5,24 (d, J=7,4 Hz, 1 H); 7,20 (dd, J=0,8 y 1,6 Hz, 1 H); 7,22 (dd, J=0,8 y 1,6 Hz, 1 H); 7,25 (s ancho, 1 H); 7,46 a 7,47 (t, J=1,6 Hz, 1 H); 7,62 (t, J=1,6 Hz, 1 H); 7,64 (t, J=1,6 Hz, 1 H); 8,22 (s ancho, 1 H); 8,28 (s ancho, 1 H); 8,30 (s ancho, 1 H).

Etapa 11.2

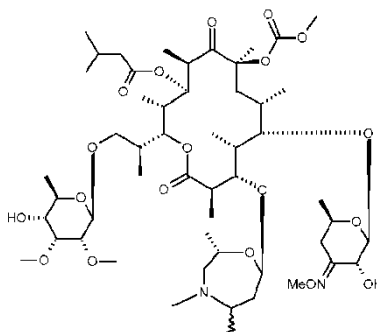


500 mg del compuesto aislado en la etapa 11.1 se colocan en THF (5 ml). Se añade ácido clorhídrico 1 M (1,97 ml). La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de DCM, y la mezcla resultante se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y después con disolución saturada de NaCl (20 ml). Las fases acuosas se vuelven a extraer con 50 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se recuperan 420 mg del producto esperado.

MS: método a

Tiempo de retención T_r (min.) = 1,02; $[M+H]^+$: 1083

Etapa 11.3



(88)

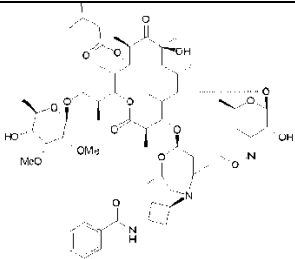
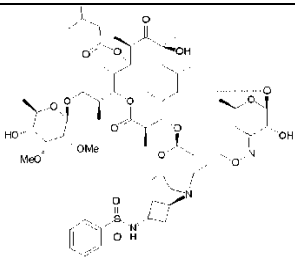
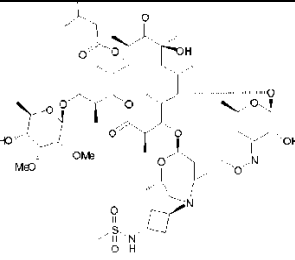
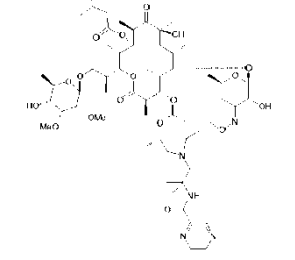
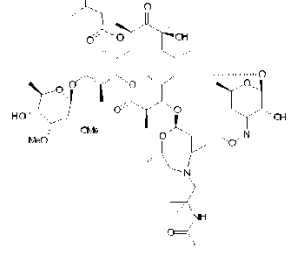
50 mg del compuesto preparado en la etapa 11.2 se colocan en MeOH (1 ml). Se añade carbonato de potasio (32,22 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añaden 15 ml de DCM, y la mezcla se lava con agua y después con disolución saturada de NaCl . Las fases acuosas se extraen con 15 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y después se evaporan hasta sequedad a vacío. Se obtienen 57 mg de una laca, producto el cual se purifica mediante cromatografía sobre un cartucho Merck (2,5 g de SiOH 15-40 μm), eluyendo con una mezcla de EtOAc/TEA 97/3. Se recupera la fracción de R_f 0,35/0,45 (fracción del núcleo), es decir, 14 mg del compuesto esperado.

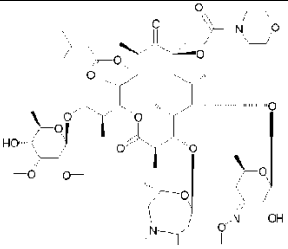
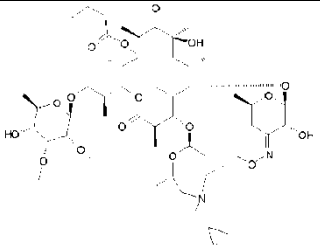
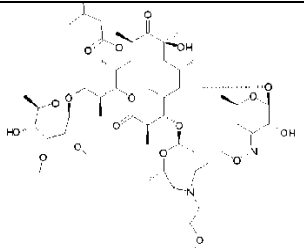
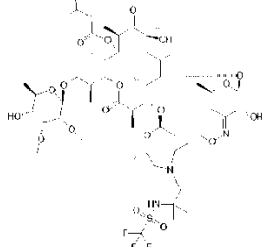
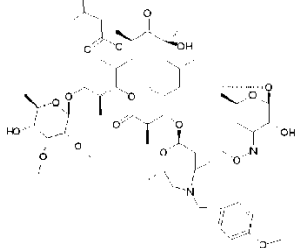
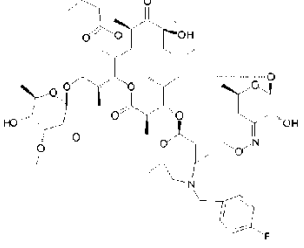
MS: método a

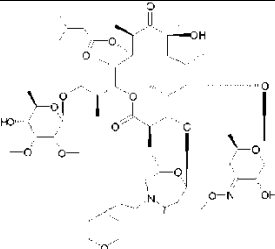
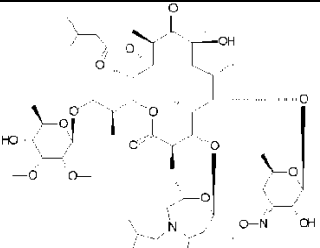
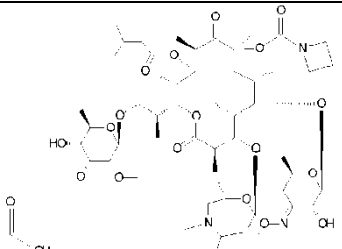
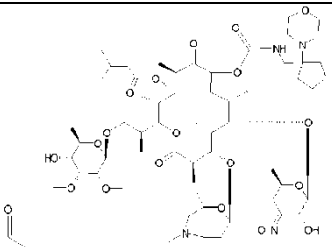
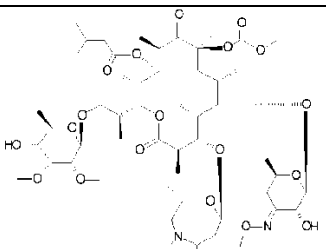
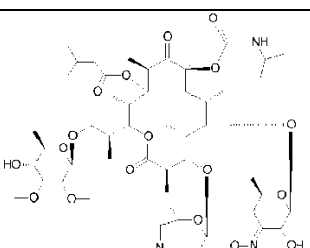
Tiempo de retención T_r (min.) = 1,07; $[M+H]^+$: 1047

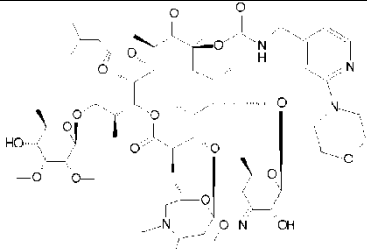
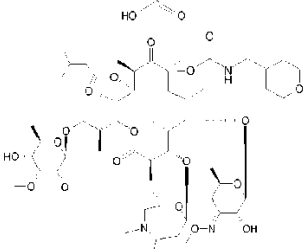
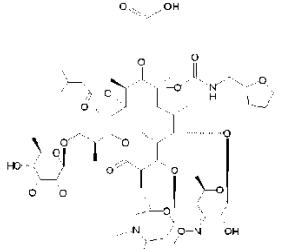
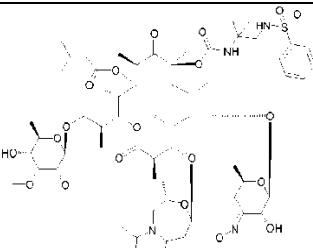
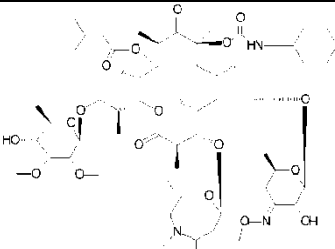
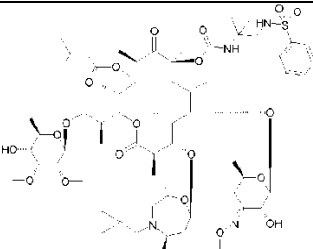
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, en ppm, DMSO-d_6): 0,76 - 0,81 (m, 3 H); 0,89 - 0,94 (m, 6 H); 0,96 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H); 0,99 - 1,27 (m, 21 H); 1,73 - 1,82 (m, 6 H); 1,85 (m, 1 H); 1,91 - 2,06 (m, 5 H); 2,21 - 2,21 (m, 6 H); 2,38 (dd, $J=14,0, 9,6$ Hz, 1 H); 2,53 - 2,66 (m, 1 H); 2,66 - 2,77 (m, 2 H); 2,81 - 2,89 (m, 1 H); 2,92 (dd, $J=7,8, 2,6$ Hz, 1 H); 2,98 - 3,06 (m, 2 H); 3,27 - 3,31 (m enmascarado, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3 H); 3,48 - 3,56 (m, 1 H); 3,58 - 3,71 (m, 6 H); 3,74 - 3,78 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,82 - 3,92 (m, 2 H); 4,26 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H); 4,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 4,59 (d, $J=10,2$ Hz, 1 H); 4,63 - 4,75 (m, 2 H); 4,81 - 4,94 (m, 2 H); 5,29 - 5,34 (m, 1 H).

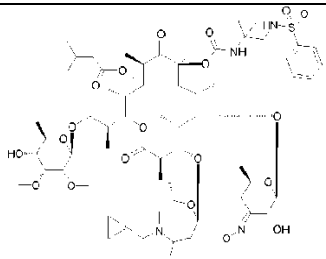
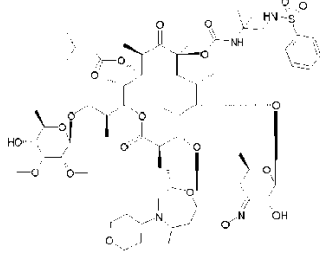
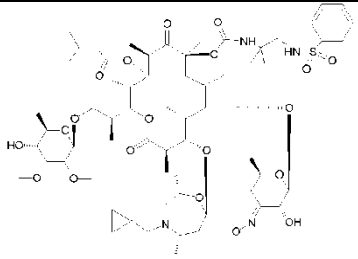
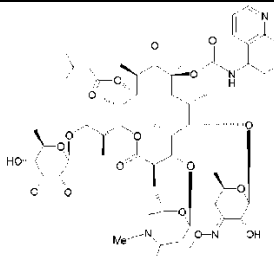
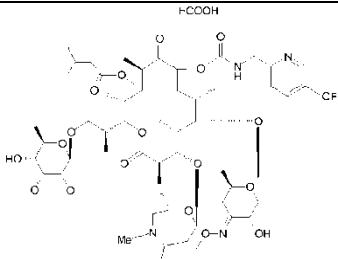
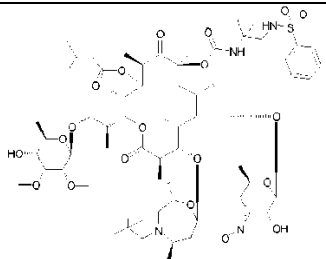
Tabla 2: Estructuras y análisis de los compuestos preparados según uno de los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 8 y 9 a 11 anteriores.

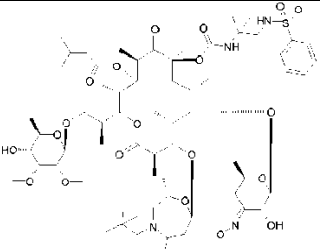
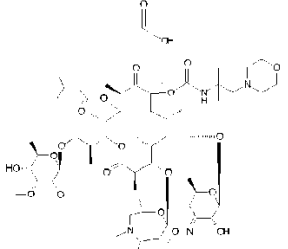
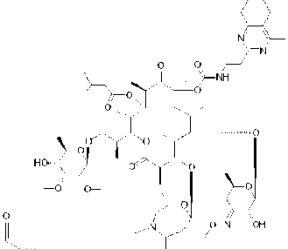
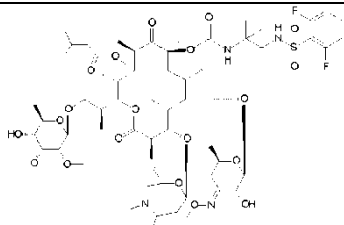
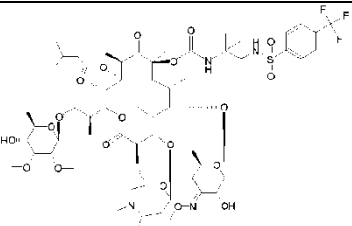
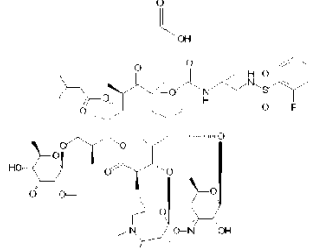
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
73		f	1.237	[M+H] ⁺ : 1148.5 mezcla de isómeros
74		f	1.12	[M+H] ⁺ : 1184.5 mezcla de isómeros
75		h	0.812	[M+H] ⁺ : 1122.6 mezcla de isómeros
76		f	1.209	[M+H] ⁺ : 1152.6 mezcla de isómeros
77		g	0.881	[M+H] ⁺ : 1083.3 mezcla de isómeros

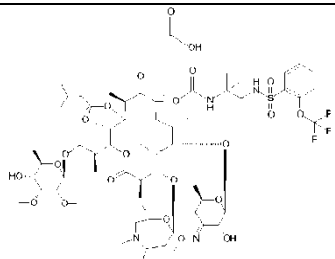
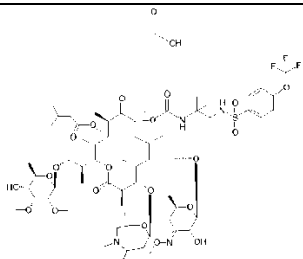
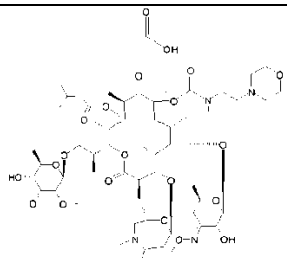
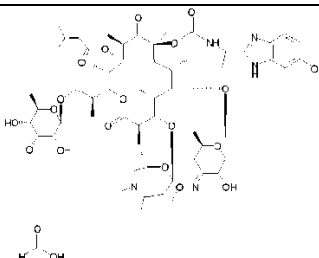
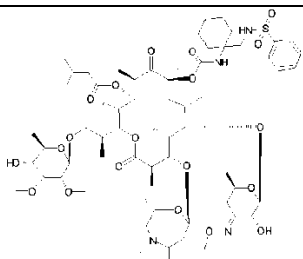
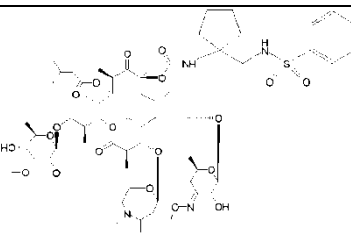
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
78		b	1.04	[M+H] ⁺ : 1102 mezcla de isómeros
79		f	1.087	[M+H] ⁺ : 1029.6 mezcla de isómeros
80		f	1.078	[M+H] ⁺ : 1033.5 mezcla de isómeros
81		f	1.26	[M+H] ⁺ : 1178.6 mezcla de isómeros
82		g	0.899	[M+H] ⁺ : 1095.5 mezcla de isómeros
83		g	1.026	[M+H] ⁺ : 1083.7 mezcla de isómeros

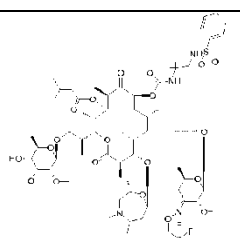
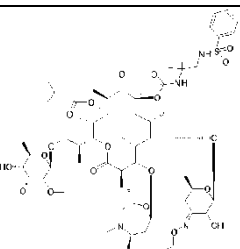
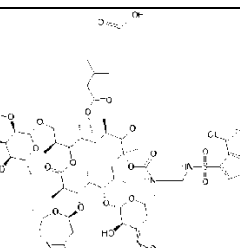
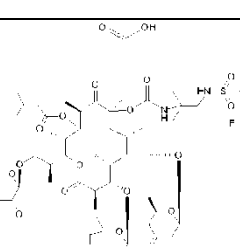
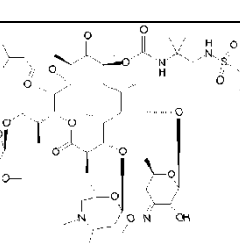
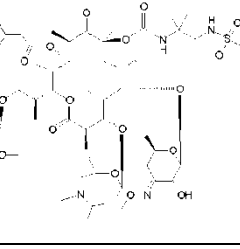
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
84		b	1.11	[M+H] ⁺ : 1087 mezcla de isómeros
85		b	1.13	[M+H] ⁺ : 1031 mezcla de isómeros
86		f	1.139	[M+H] ⁺ : 1190.8 mezcla de isómeros
87		g	0.63	[M+H] ⁺ : 1200.4
88		b	1.07	[M+H] ⁺ : 1047 mezcla de isómeros
89		i	1.221	[M+H] ⁺ : 1074.7

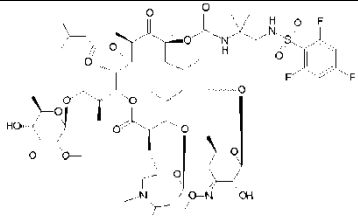
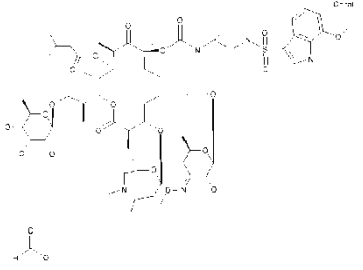
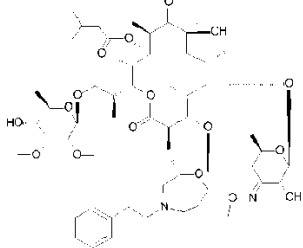
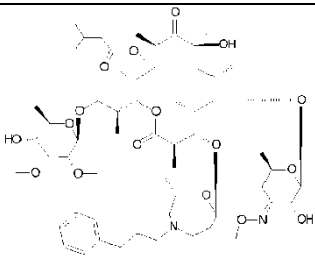
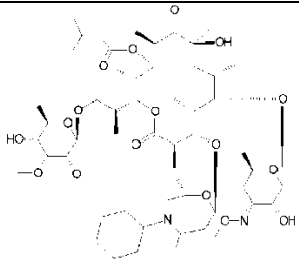
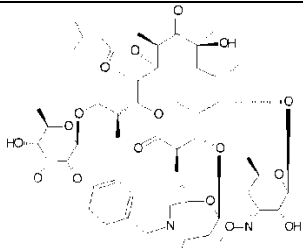
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
90		i	1.017	[M+2H]/2+: 605 mezcla de isómeros
91		f	1.255	[M+Na]+: 1152.7 mezcla de isómeros
92		f	1.272	[M+H]+: 1116.4 mezcla de isómeros
93		b	1.16	[M+H]+: 1271 mezcla de isómeros
94		b	1.15	[M+H]+: 1114 mezcla de isómeros
95		b	1.18	[M+H]+: 1283

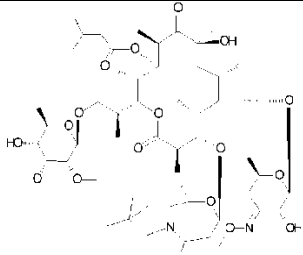
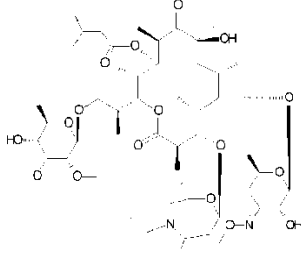
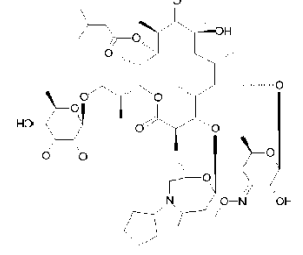
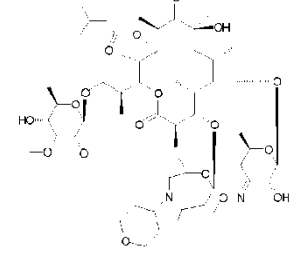
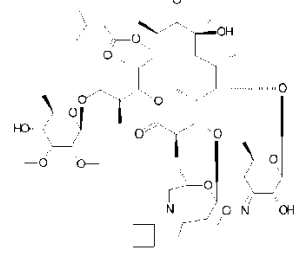
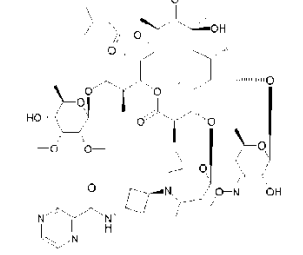
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
96		b	1.18	[M+H] ⁺ : 1283 mezcla de isómeros
97		b	1.14	[M+H] ⁺ : 1313 mezcla de isómeros
98		b	1.18	[M+H] ⁺ : 1283
99		i	1.049	[M+2H] ²⁺ : 582.4 mezcla de isómeros
100		f	1.336	[M+2H] ²⁺ : 596.2 mezcla de isómeros
101		b	1.21	[M+H] ⁺ : 1299

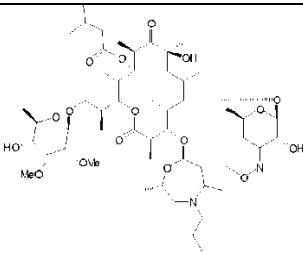
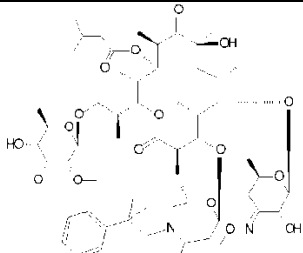
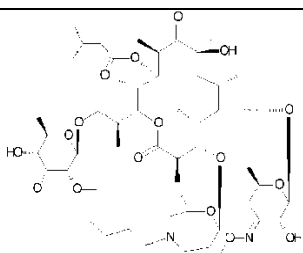
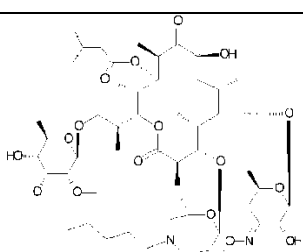
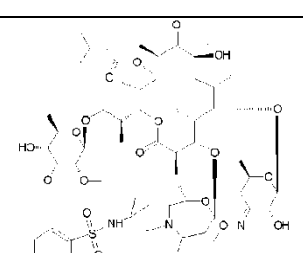
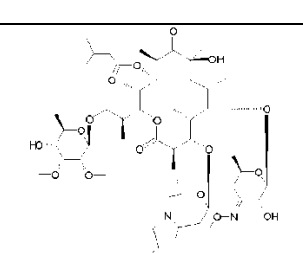
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
102		b	1.22	[M+H] ⁺ : 1283 mezcla de isómeros
103		i	1.045	[M+2H] ²⁺ : 587.5 mezcla de isómeros
104		h	0.889	[M+2H] ²⁺ : 604 mezcla de isómeros
105		i	1.205	[M+H] ⁺ : 1279.6 mezcla de isómeros
106		i	1.234	[M+H] ⁺ : 1311.6 mezcla de isómeros
107		i	1.176	[M+H] ⁺ : 1261.6 mezcla de isómeros

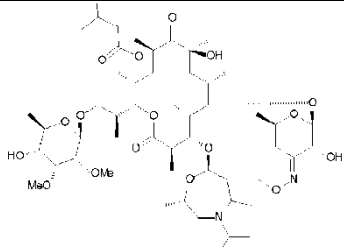
Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
108		i	1.224	[M+H] ⁺ : 1327.6 mezcla de isómeros
109		i	1.224	[M+H] ⁺ : 1327.6 mezcla de isómeros
110		i	1.027	[M+2H] ²⁺ : 580.4 mezcla de isómeros
111		h	0.789	[M+2H] ²⁺ : 604.2 mezcla de isómeros
112		a	1.24	[M+H] ⁺ : 1284 mezcla de isómeros
113		a	1.2	[M+H] ⁺ : 1269 mezcla de isómeros

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
114		a	1.21	[M+H] ⁺ : 1311 mezcla de isómeros
115		a	1.19	[M+H] ⁺ : 1257
116		i	1.153	[M+2H] ²⁺ : 659.4 mezcla de isómeros
117		g	0.929	[M+H] ⁺ : 1311.8 mezcla de isómeros
118		i	1.194	[M+H] ⁺ : 1261.6 mezcla de isómeros
119		i	1.253	[M+H] ⁺ : 1279.6 mezcla de isómeros

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
120		f	1.222	[M+H] ⁺ : 1297.6 mezcla de isómeros
121		i	1.169	[M+H] ⁺ : 1312.7 mezcla de isómeros
122		g	0.932	[M+H] ⁺ : 1079.5 mezcla de isómeros
123		h	0.975	[M+H] ⁺ : 1094.6 mezcla de isómeros
124		f	1.16	[M+H] ⁺ : 1057.6 mezcla de isómeros
125		g	0.823	[M+H] ⁺ : 1065.6 mezcla de isómeros

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
126		f	1.215	[M+H] ⁺ : 1045.7 mezcla de isómeros
127		f	1.197	[M+H] ⁺ : 1003.5 mezcla de isómeros
128		h	0.93	[M+H] ⁺ : 1043.8 mezcla de isómeros
129		h	0.971	[M+H] ⁺ : 1059.7 mezcla de isómeros
130		h	0.852	[M+H] ⁺ : 1029.5 mezcla de isómeros
131		h	0.884	[M+H] ⁺ : 1150.6 mezcla de isómeros

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
132		g	0.886	[M+H] ⁺ : 1016.6 mezcla de isómeros
133		f	1.275	[M+H] ⁺ : 1107.7 mezcla de isómeros
134		f	1.224	[M+H] ⁺ : 1031.7 mezcla de isómeros
135		f	1.247	[M+H] ⁺ : 1045.6 mezcla de isómeros
136		f	1.253	[M+H] ⁺ : 1186.5 mezcla de isómeros
137		h	1.039	[M+H] ⁺ : 1045.6 mezcla de isómeros

Compuesto	QUÍMICA	LCMS		
		Mét.	Tr	MS
138		f	1.219	[M+H] ⁺ : 1017.6 mezcla de isómeros

[USOS]

- Los compuestos que se corresponden con la fórmula general (I) que son el objeto de la invención fueron sometidos a ensayos microbiológicos que demuestran su valor como sustancias terapéuticamente activas. De modo específico, tienen una acción bacteriostática y/o bactericida sobre micobacterias, en especial contra cepas de *Mycobacterium* o *Corynebacterium*, que son sensibles y resistentes en particular a los antibióticos de primera línea.

Los compuestos que se corresponden con la fórmula general (I) que son el objeto de la invención también tienen una acción bacteriostática y/o bactericida sobre microorganismos grampositivos, en particular sobre estafilococos y estreptococos.

- De modo más preciso, los compuestos que se corresponden con la fórmula general (I) que son el objeto de la invención se emplean para la prevención y/o el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por micobacterias y microorganismos grampositivos.

Medición de la actividad inhibidora (IC₈₀) de los compuestos según la invención frente a *Streptococcus pneumoniae*

Materiales y métodos

- El ensayo empleado es un ensayo bioluminiscente, cuyo objetivo es medir la inhibición del crecimiento bacteriano de *Streptococcus pneumoniae* mediante la cuantificación de la cantidad de adenosina trifosfato (ATP). De modo específico, la ATP es el intermedio de la energía principal y obligatorio de la mayoría de las reacciones del metabolismo celular que caracteriza a los medios vivos.

- La cuantificación de la ATP se realiza al final del ensayo empleando una enzima, la luciferasa, que, en presencia de ATP y de un sustrato específico, la luciferina, produce una luz cuantificable.

Así, en presencia de luciferina y luciferasa a concentraciones no saturantes, el valor obtenido en unidades de luz relativas (RLU) hará posible, por medio de una calibración, calcular la cantidad de ATP y, así, deducir el número de bacterias vivas al final del periodo de incubación.

- Así, cuanto más tiende hacia cero el valor de RLU obtenido al final del ensayo, más inhibe el producto el crecimiento total de las bacterias.

Los resultados (Tabla 3) se expresan en IC₈₀. La IC₈₀ se corresponde con 80% de inhibición del crecimiento bacteriano de *S. pneumoniae* con vancomicina, como antibiótico de referencia, que tiene una IC₈₀ de 0,14 μM.

- Los experimentos realizados demuestran que los compuestos según la presente invención tienen actividad sobre la inhibición del crecimiento de *S. pneumoniae*. Los valores de IC₈₀ generalmente están entre 0,1 y 10 μM, o incluso entre 0,1 y 1 μM.

Medición de la actividad inhibidora de los compuestos según la invención frente a *Mycobacterium tuberculosis*

El ensayo *in vitro* empleado permite identificar moléculas que tienen actividad antimicrobiana sobre la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v. Ésta es una bacteria de categoría de riesgo biológico 3.

Materiales y métodos

- El ensayo empleado es el de azul de Alamar (MABA). Este es un ensayo colorimétrico que permite determinar la MIC (concentración mínima inhibidora) de agentes antibacterianos. El azul de Alamar es un indicador redox que cambia de azul a rosa en el caso de crecimiento bacteriano. La resazurina (azul y no fluorescente) es reducida a resorufina (rosa y fluorescente) por las bacterias vivas. Así, la placa se lee de modo visual o mediante la medición de la fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia es proporcional al número de bacterias vivas.

Así, cuanto más tiende hacia cero el valor de MIC fluorimétrico, menor es la cantidad de producto necesario para inhibir el crecimiento total de las bacterias.

5 Los experimentos realizados demuestran que los compuestos según la presente invención tienen actividad sobre la inhibición del crecimiento de *M. tuberculosis*. Los valores de MIC generalmente están entre 0,1 y 10 μM , o incluso entre 0,1 y 1 μM . Los compuestos presentados como ejemplos en la presente solicitud de patente en general tienen unos valores de MIC menores que 1 μM .

Tabla 3: Tabla de actividades

Actividades		
Compuestos	MIC (μM) MTb H37Rv	IC80 (μM) <i>S. pneumoniae</i>
11	0.63	ND
12	0.6	ND
7-b	0.52	ND
7-a	0.54	ND
14	0.67	2.27
8-a	0.56	1.84
2	1.25	0.28
24	0.48	0.88
25	0.42	2.03
26	0.78	0.69
33	0.35	1.34
35	0.36	1.81
36	0.49	ND
37	0.59	1.88
3	1.27	ND
6	0.91	ND
51	0.29	ND
4	0.21	ND
1-a	2.05	ND
5-a	0.34	ND
5-b	0.53	ND
70	0.46	ND
ND: no determinado.		

10 Los compuestos según la invención, concretamente los compuestos que se corresponden con la fórmula (I), además tienen buenas propiedades microbiológicas y son particularmente adecuados para su uso en la preparación de medicamentos, en particular antibióticos de espectro estrecho para tratar y/o prevenir la tuberculosis.

En particular, estos antibióticos tienen una acción antimicrobiana contra *M. tuberculosis* para el tratamiento y/o la prevención de la tuberculosis.

Así, según otro de sus aspectos, un objeto de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

5 Estos medicamentos pueden utilizarse en productos terapéuticos, en especial en el tratamiento y/o la prevención de la tuberculosis.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Dichos excipientes se eligen, según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede ser administrado en una forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para el tratamiento o la prevención de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas de administración unitaria apropiadas incluyen formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, formas de administración mediante inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal, e implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos según la invención se pueden usar en cremas, geles, ungüentos o lociones.

A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes constituyentes:

25	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa de sodio	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
30	Estearato de magnesio	3,0 mg

Pueden existir casos concretos en los que sean apropiadas unas dosificaciones más altas o más bajas; dichas dosificaciones no se apartan del contexto de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el método de administración y el peso y la respuesta de dicho paciente.

35 También se describe al uso de los compuestos de fórmula (I) para la prevención y/o el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por micobacterias y microorganismos grampositivos.

También se describe el uso de los compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones bacterianas provocadas por micobacterias, tales como *M. tuberculosis*, *M. smegmatis*, *M. phlei*, u otros microorganismos, tales como *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia abscessus* o *Corynebacterium diphtheria*, por ejemplo.

40 También se describe el uso de los compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades infecciosas, tales como la tuberculosis, la lepra, la nocardiosis, la difteria, la infección micobacteriana pulmonar, la infección micobacteriana cutánea, la infección micobacteriana atípica y la micobacteriosis.

El término "tuberculosis" incluye las infecciones provocadas por bacilos del complejo de la tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*) que son todos patógenos para el ser humano. La tuberculosis pulmonar es desde luego la más frecuente y extendida; es la tuberculosis del pulmón, de la laringe, de la tráquea y de los bronquios, la tuberculosis de los ganglios linfáticos intratorácicos, la tuberculosis respiratoria pleural, la tuberculosis respiratoria primaria y cualquier otra tuberculosis respiratoria. Aunque menos frecuentes, también existen la tuberculosis ganglionar y la tuberculosis extrapulmonar, la tuberculosis del sistema nervioso, tal como meningitis tuberculosa, leptomeningitis tuberculosa, tuberculomas cerebrales y cualquier otra tuberculosis del sistema nervioso, o tuberculosis de huesos o articulaciones, tuberculosis del sistema urogenital, tuberculosis periférica linfadenopática, tuberculosis intestinal, tuberculosis peritoneal y/o tuberculosis de las glándulas mesentéricas, tuberculosis cutánea y

tuberculosis de los tejidos subcutáneos, tuberculosis del ojo, del oído o de las glándulas suprarrenales, y tuberculosis diseminada.

5 El término “lepra” (enfermedad de Hansen) incluyen infecciones causadas por *Mycobacterium leprae*: lepra indeterminada, lepra tuberculoide, lepra dimorfa, lepra tuberculoide dimorfa, lepra lepromatosa y también las otras formas de lepra.

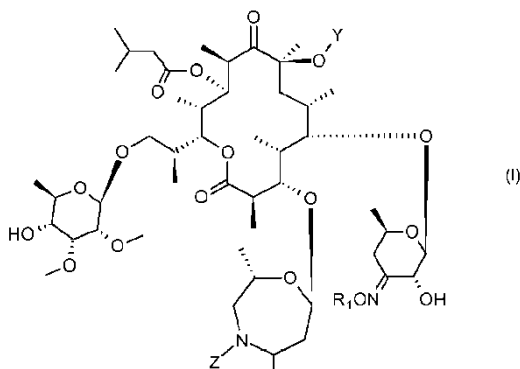
El término “difteria” incluye difteria faríngea, difteria nasofaríngea, difteria cutánea, y también las otras formas de difteria.

El término “nocardiosis” incluye nocardiosis pulmonar, nocardiosis cutánea, y las otras formas de nocardiosis.

10 También se describe un método para tratar las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



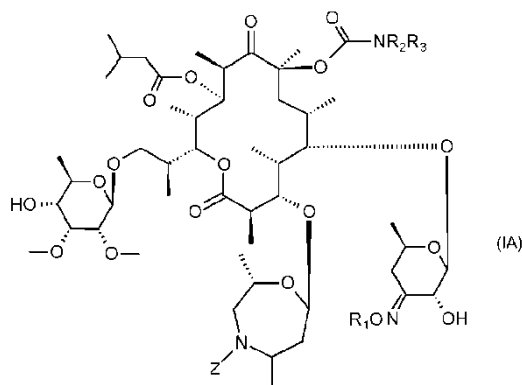
en la que:

- 5 - Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$ o un grupo $-(C=O)-O-R_{18}$;
- Z representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-alquilo$ de C_{1-6} , el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R_4 ,
 - un grupo $-cicloalquilo$ de C_{3-7} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NH-(C=O)-R_{19}$ o con un grupo $-NH-SO_2-R_{20}$,
 - un grupo $-heterocicloalquilo$ de C_{3-6} ,
 - un grupo $-NH-(C=O)-R_5$;
- 10
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-alqueno$ de C_{2-6} , un grupo $-alquino$ de C_{2-6} o un grupo $-alquilo$ de C_{1-6} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-fluoroalquilo$ de C_{1-4} o con un grupo heteroarilo el cual está no sustituido o sustituido con un grupo 3-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilmetilo;
- 15
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-alquilo$ de C_{1-6} ;
- R_3 representa:
- un grupo $-cicloalquilo$ de C_{3-7} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-alquilo$ de C_{1-3} sustituido con un grupo $-NH-SO_2-R_{21}$,
 - un grupo heteroarilo,
 - un grupo $alquilo$ de C_{1-6} lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de:
- 20
- un grupo $-NH-R_6$,
 - un grupo $-NH-SO_2-R_7$,
 - un grupo $-NH-(C=O)-R_8$,
 - un grupo $-cicloalquilo$ de C_{3-7} , el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-heterocicloalquilo$ de C_{3-6} ,
 - un grupo $-heterocicloalquilo$ de C_{3-6} ,
 - un grupo arilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente de un átomo de halógeno y un grupo $-fluoroalquilo$ de C_{1-4} ,
 - un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-alquilo$ de C_{1-3} , un grupo $-alcoxi$ de C_{1-4} , un grupo $-fluoroalquilo$ de C_{1-4} o un grupo $-heterocicloalquilo$ de C_{3-6} ,
 - o alternativamente con uno o más grupos $-alcoxi$ de C_{1-4} ;
- 25
- 30

- o alternativamente, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo – heterocicloalquilo de C₃₋₆ escogido de: aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina o piperazina; estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con un grupo heteroarilo, estando dicho grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄;
- 5 - R₄ representa independientemente un grupo escogido de:
 - un grupo hidroxilo,
 - un deuterio,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo -cicloalquilo de C₃₋₇,
- 10 • un grupo arilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos –R_q,
- un grupo heteroarilo,
- un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₆,
- un grupo –alcoxi de C₁₋₄,
- un grupo -(C=O)-NH-R₁₀,
- 15 • un grupo -NH-R₁₁,
- un grupo -NH-(C=O)-R₁₂,
- o un grupo -NH(SO₁₃)-R₁₃;
- R₅ representa un grupo heteroarilo;
- R₆ representa un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 20 - R₇ representa un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, estando dichos grupos arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos R₁;
- R₈ representa un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R₂;
- R₉ representa un átomo de halógeno, un grupo –alcoxi de C₁₋₄, un grupo formilo (CHO) o un grupo –alquilo de C₁₋₄, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo hidroxilo;
- 25 - R₁₀ representa un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo –alquilo de C₁₋₃;
- R₁₁ representa:
 - un grupo –heterocicloalquilo de C₃₋₁₀, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos óxido,
 - un grupo heteroarilo o un grupo aril-alquilo de C₁₋₄, estando dichos grupos heteroarilo o arilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos independientemente escogidos de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo –alquilo de C₁₋₃;
- 30 - R₁₂ representa:
 - un grupo –alcoxi de C₁₋₄,
 - un grupo –alquilo de C₁₋₄, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo -NR₁₄R₁₅ o con un grupo heteroarilo, estando dicho grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con un grupo –alquilo de C₁₋₃,
 - 35 • un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos de un grupo hidroxilo y un grupo –alquilo de C₁₋₃;
- R₁₃ representa:
 - un grupo –alquilo de C₁₋₄
 - 40 • un grupo –fluoroalquilo de C₁₋₄,
 - un grupo arilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo nitro,

- o un grupo heteroarilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NR_{16}R_{17}$;
- R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} representan cada uno independientemente:
 - un átomo de hidrógeno,
 - o un grupo $-\text{alquilo}$ de C_{1-4} ;
- 5 - R_{18} representa un grupo $-\text{alquilo}$ de C_{1-4} o un grupo bencilo;
- R_{19} representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo;
- R_{20} representa un grupo $-\text{alquilo}$ de C_{1-4} o un grupo arilo;
- R_{21} representa un grupo arilo;
- $R_{1'}$ representa:
 - 10 • un átomo de halógeno,
 - un grupo $-\text{alcoxi}$ de C_{1-4} ,
 - un grupo $-\text{fluoroalquilo}$ de C_{1-4} ,
 - un grupo $-\text{OCF}_3$,
 - un grupo nitro,
 - 15 • un grupo $-\text{NH}_2$,
 - un grupo $-\text{NHCH}_3$;
- $R_{2'}$ representa:
 - un grupo hidroxilo,
 - un grupo $-\text{alquilo}$ de C_{1-6} .

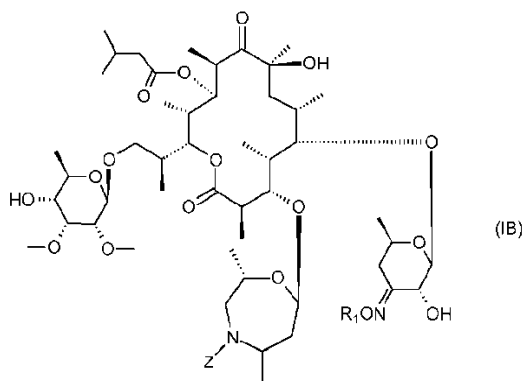
20 2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IA):



en la que:

- R_1 , R_2 , R_3 y Z son como se definen en la reivindicación 1.

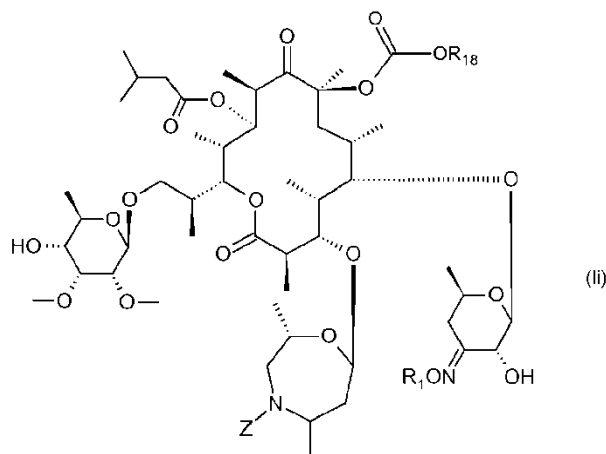
3. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IB):



en la que:

- R₁ y Z son como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (li):



5

en la que:

- R₁, R₁₈ y Z son como se definen en la reivindicación 1.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo -(C=O)-NR₂R₃ o un grupo -(C=O)-OMe;

10 - Z representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo -alquilo de C₁₋₆, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos R₄,
- un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo 3-(benzoilamino)ciclobutilo, un grupo 3-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]ciclobutilo, un grupo 3-[(metilsulfonil)amino]ciclobutilo, un grupo 3-[(fenilsulfonil)amino]ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo,
- un grupo tetrahidro-2H-pirano,
- un grupo -NH-(C=O)-R₅;

15

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo metilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo 1,2,3-triazol sustituido con un grupo 3-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilmetilo;

20

- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- R₃ representa:

- un grupo ciclohexilo, un grupo 1-{{(fenilsulfonyl)amino}metil}ciclohexilo o un grupo 1-{{(fenilsulfonyl)amino}metil}ciclopentilo,
- un grupo 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo,
- o un grupo alquilo de C₁₋₄ lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo escogido de:
 - -NH-R₆,
 - -NH-SO₂-R₇,
 - -NH-(C=O)-R₈,
 - un grupo 1-morfolin-4-ilciclopentilo,
 - un grupo tetrahydro-2H-piraniilo, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo morfolin-4-ilo,
 - un grupo fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente de un átomo de cloro y un grupo -CF₃,
 - un grupo 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, un grupo 4-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-ilo, un grupo 6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilo, un grupo piridinilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo -CF₃ o con un grupo morfolin-4-ilo,
 - o alternativamente con uno o más grupos metoxi;
- o alternativamente, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo – heterocicloalquilo de C₃₋₆ seleccionado de: azetidina, morfolina, 4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
- R₄ representa independientemente un grupo escogido de:
 - un grupo hidroxilo,
 - un deuterio,
 - un átomo de flúor,
 - un grupo ciclopropilo,
 - un grupo fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente de un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo -CH₂OH y un grupo -CHO,
 - un grupo piridilo,
 - un grupo morfolinilo, un grupo tetrahydro-2H-piraniilo,
 - un grupo metoxi,
 - un grupo -(C=O)-NH-R₁₀,
 - un grupo -NH-R₁₁,
 - un grupo -NH-(C=O)-R₁₂,
 - o un grupo -NH(SO₂)-R₁₃;
- R₅ representa un grupo piridilo;
- R₆ representa un grupo quinolilo, estando dicho grupo quinolilo no sustituido o sustituido con un átomo de cloro;
- R₇ representa un grupo -CF₃, un grupo fenilo, piridilo, pirazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o indolilo, estando dichos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o indolilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos R₁;
- R₈ representa un grupo pirazinilo, estando dicho grupo pirazinilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos R₂;
- R₁₀ representa un grupo 1,8-naftiridinilo sustituido con un grupo metilo;

- R_{11} representa un grupo tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, quinolilo, piridilo o bencilo, estando dichos grupos quinolilo, piridilo o bencilo no sustituidos o sustituidos con un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo nitro o un grupo metilo;
 - R_{12} representa:
 - 5 • un grupo terc-butoxi,
 - un grupo -alquilo de C_{1-4} el cual está no sustituido o sustituido con un grupo escogido de un grupo - $NR_{14}R_{15}$, piridilo o pirazolilo, estando dichos grupos piridilo o pirazolilo no sustituidos o sustituidos con un grupo metilo,
 - 10 • un pirazinilo o piridilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o más grupos escogidos de un grupo hidroxilo y un grupo metilo;
 - R_{13} representa:
 - un grupo $-CF_3$,
 - un grupo fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo nitro,
 - o un grupo piridilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo $-NR_{16}R_{17}$;
 - 15 - R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} representan cada uno independientemente:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo metilo o un grupo isopropilo;
 - $R_{1'}$ representa:
 - un átomo de flúor, un átomo de cloro,
 - 20 • un grupo metoxi,
 - un grupo $-CF_3$,
 - un grupo $-OCF_3$,
 - un grupo nitro,
 - un grupo $-NH_2$,
 - 25 • un grupo $-NHCH_3$;
 - $R_{2'}$ representa:
 - un grupo hidroxilo,
 - un grupo metilo.
6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:
- 30 - Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$;
 - Z representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo,
 - un grupo CD_3 ,
 - 35 • un grupo 2-fluoroetilo,
 - un grupo ciclopropilmetilo,
 - un grupo 2-feniletilo,
 - un grupo [(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)amino]-4-oxobutilo,
 - un grupo 2-[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}etilo,

- un grupo ciclopropilo,
- un grupo tetrahidro-2H-piraniolo;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo metilo;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- 5 - R₃ representa:
 - un grupo metilo,
 - un grupo 2-[(2,6-difluorofenil)sulfonylamino]-1,1-dimetiletilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonylamino]etilo,
 - un grupo 2-[(2-fluorofenil)sulfonylamino]-1,1-dimetiletilo,
 - 10 • un grupo 1,1-dimetil-2-[(2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonylamino]etilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-[(4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonylamino]etilo,
 - un grupo 2-metil-1-[(fenilsulfonylamino)propan-2-ilo,
 - un grupo 2-metil-1-[(5-nitro-1H-pirazol-4-il)sulfonylamino]propan-2-ilo,
 - un grupo 2-metil-1-[(trifluorometil)sulfonylamino]propan-2-ilo,
 - 15 • un grupo 2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonylamino]propan-2-ilo,
 - un grupo 1-[(5-hidroxipirazin-2-il)carbonilamino]-2-metilpropan-2-ilo,
 - un grupo 1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletilo,
 - un grupo bencilo,
 - un grupo 2-(4-piridil)etilo;
- 20 7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que corresponde a los siguientes compuestos:
 - 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-(1-
 25 {[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-
 hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5S,7R)-
 2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)oxacilotetradecan-4-ilo;
 - 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-2-
 (1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-
 hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-
 2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)oxacilotetradecan-4-ilo;
 - 30 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(2S,7R)-4-ciclopropil-2,5-dimetil-1,4-
 oxazepan-7-il]oxi)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-
 10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-7-[(1-[(5-hidroxipirazin-2-
 il)carbonilamino]-2-metilpropan-2-il)carbamoil]oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
 - 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,5R,7R)-2,5-
 35 dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-
 il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-3,5,7,9,11,13-
 hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;
 - 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-
 40 dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-
 metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-7-[(2-(piridin-4-il)etil]carbamoil)oxi)-12-
 [(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)oxacilotetradecan-4-ilo;
 - 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,7R)-4-
 45 ciclopropil-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-
 piran-2-il]oxi}propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-
 3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxacilotetradecan-4-ilo;

- 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(²H₃)metil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciplotetradecan-4-ilo;
- 5 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(dimetilcarbamoil)oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciplotetradecan-4-ilo;
- 10 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(2-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil)-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciplotetradecan-4-ilo;
- 15 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,7R)-4-(2-fluoroetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciplotetradecan-4-ilo;
- 20 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-{4-[(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)amino]-4-oxobutil}-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciplotetradecan-4-ilo;
- 25 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[(bencilcarbamoil)oxi]-12-[(2S,7R)-4-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciplotetradecan-4-ilo;
- 30 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[(2-metil-1-[(5-nitro-1H-pirazol-4-il)sulfonil]amino)propan-2-il]carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciplotetradecan-4-ilo;
- 35 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-hidroxi-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciplotetradecan-4-ilo;
- 40 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[(2-metil-1-[(trifluorometil)sulfonil]amino)propan-2-il]carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciplotetradecan-4-ilo;
- 45 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(2-feniletil)-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-7-hidroxi-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciplotetradecan-4-ilo;
- 50 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[(2-metil-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)propan-2-il]carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciplotetradecan-4-ilo;
- 55 • 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il)-10-[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-

metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[[[2-metil-1-[(fenilsulfonil)amino]propan-2-il]carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-2-(1-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]propan-2-il]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-7-[[[2-metil-1-[(fenilsulfonil)amino]propan-2-il]carbamoil]oxi]-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-12-[[[(2S,7R)-4-isopropil-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[[[(2S,5R,7R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[[[(2S,7R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-12-[[[(2S,7R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-12-[[[(2S,5S,7R)-4-(ciclopropilmetil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-12-[[[(2S,5R,7R)-4-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-12-[[[(2S,7R)-4-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxooxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-morfolin-4-ilet]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[2-[[[(2,6-difluorofenil)sulfonil]amino]-1,1-dimetiletil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[2-[[[(2-fluorofenil)sulfonil]amino]-1,1-dimetiletil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil]-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxaciclodecandecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-

metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)-1-metiletil)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;

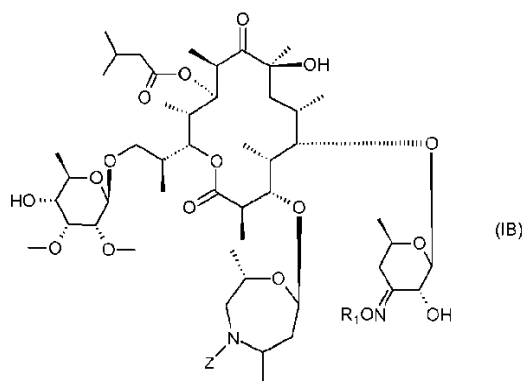
• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-4-(metoxiimino)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-10-[[[(2S,3R,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[[2,2,2-trifluoroetoxi]imino]tetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;

• 3-metilbutanoato de (2R,3S,4R,5R,7S,9S,10S,11R,12S,13R)-7-[[[1,1-dimetil-2-[(fenilsulfonil)amino]etil]carbamoil]oxi]-10-[[[(2S,3R,6R)-4-(etoxiimino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-2-(2-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]-1-metiletil)-3,5,7,9,11,13-hexametil-6,14-dioxo-12-[[[(2S,5R,7R)-2,4,5-trimetil-1,4-oxazepan-7-il]oxi]oxacilotetradecan-4-ilo;

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y representa un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$, caracterizado por que:

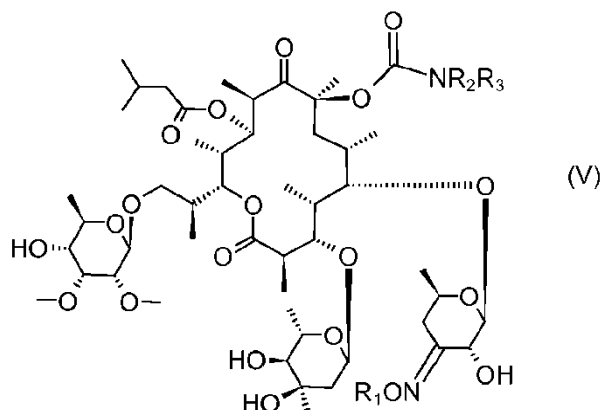
un compuesto de fórmula (IB):



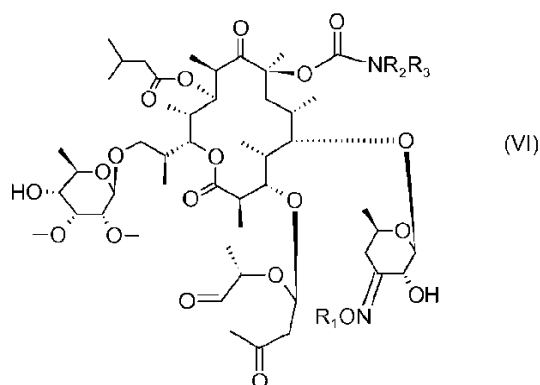
en la que R_1 y Z son como se definen para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) HNR_2R_3 , en la que R_2 y R_3 son como se definieron para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un derivado de carbonilo y una base.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y representa un grupo $-(C=O)-NR_2R_3$, caracterizado por que:

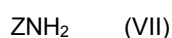
b-1) un compuesto de fórmula (V):



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un agente oxidante para obtener un compuesto de fórmula (VI):



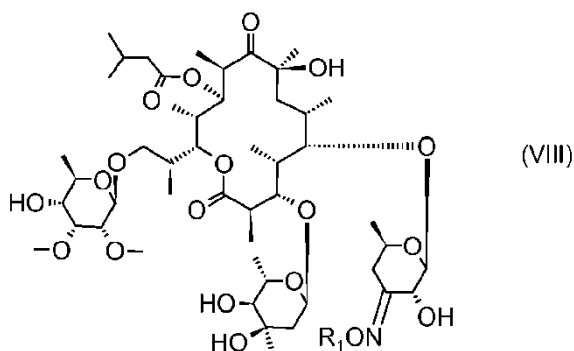
b-2) el compuesto de fórmula (VI) obtenido de esta manera se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII):



5 en la que Z es como se define para el compuesto (I) en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor.

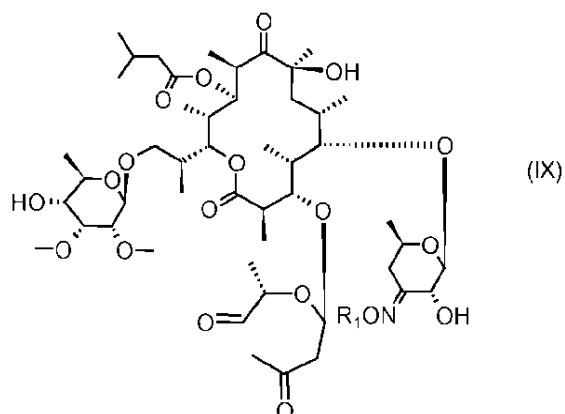
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y representa un átomo de hidrógeno, caracterizado por que:

c-1) un compuesto de fórmula (VIII):



10

en la que R_1 es como se define para el compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un agente oxidante para obtener un compuesto de fórmula (IX):



15

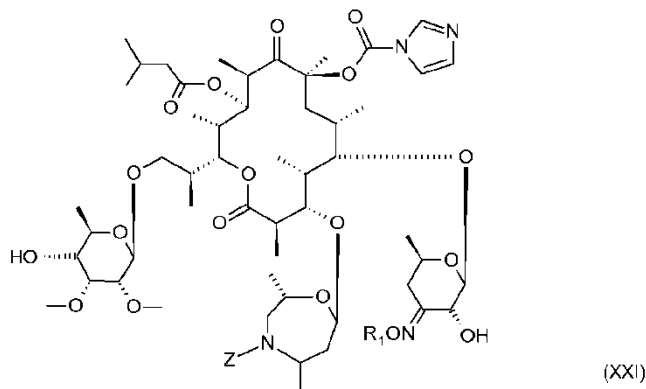
c-2) el compuesto de fórmula (IX) obtenido de esta manera se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII):



en la que Z es como se define para el compuesto (I) en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor.

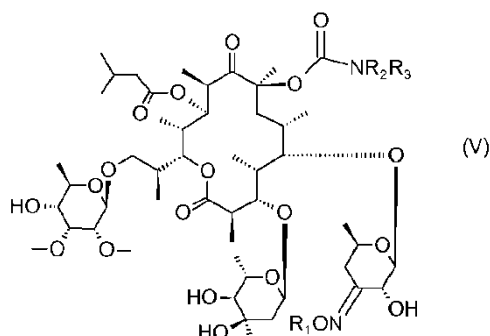
11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Y representa un grupo $-(C=O)-O-R_{18}$, caracterizado por que:

un compuesto de fórmula (XXI):



5 en la que Z y R_1 son como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un alcohol de fórmula $HO-R_{18}$ (XXII), en la que R_{18} es como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de una base.

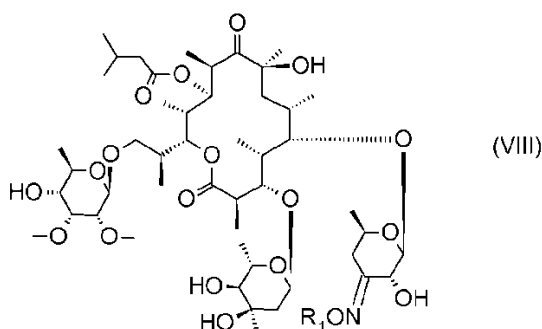
12. Compuesto de fórmula (V):



10 en la que:

- R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.

13. Compuesto de fórmula (VIII):



en la que:

15 - R_1 es como se define para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.

14. Un medicamento, que se caracteriza por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de una sal de adición de base o de ácido.

15. Una composición farmacéutica, que se caracteriza por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de una sal de adición de base o de ácido, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso para la prevención y/o el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por microorganismos grampositivos y micobacterias.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas seleccionadas de tuberculosis, lepra, nocardiosis, difteria, infección micobacteriana pulmonar, infección micobacteriana cutánea, infección micobacteriana atípica y micobacteriosis.

5